

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**UNIDAD DE POSTGRADO**

**La Bioequivalencia como requisito de calidad de los  
medicamentos genéricos/multifuentes : estudio  
comparativo en países latinoamericanos**

**TESIS**

para optar al grado académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica

**AUTORA**

Maritza Dorila Placencia Medina.

**ASESORA**

Eloísa M. Hernández Fernández

**Lima – Perú**

**2010**

*A mi madre Martha Medina de Placencia  
(Q.E.P.D, por su ejemplo y amor a su familia.*

*A los Doctores:  
Moisés Banarer (Q.E.P.D),  
Rosa Takahashi N. (Q.E.P.D),  
y Bertha Pareja P.,  
quienes me impulsaron a la  
realización de este estudio.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis hijas Yazmyn, Karen, Grettel y Carolina por su amor y confianza.*

*A mis padres Martha y Helí por su gran amor y dedicación en familia.*

*A mis adoradas nietas: Amaryth y Kiara por esa luz brillante que han puesto en mi vida.*

*A Gladys Moscoso por su perseverancia y confianza en todo momento de la realización del estudio.*

*A todas las personas amigas y amigos que durante el estudio me dedicaron un espacio de su tiempo para colaborar en la revisión, diseño y diagramación para la finalización exitosa de este estudio.*

A **Jesús Frías Iniesta** por su invalorable amistad y dirección académica en la realización de este estudio.

A **Eloísa Hernández**, maestra y amiga, por su dedicación y asesoría.

**Al Jurado Examinador y Calificador:**

Presidente:

Dr. Fernando Quevedo Ganoza

Miembros:

Dr. Armando Rojo Mejía

Dra. Eloísa Hernández Fernández

Dr. Enrique Bonilla Rivera

Dr. Jorge Arroyo Acevedo

## RESUMEN

La calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes (MG) debe ser garantizada por estudios de bioequivalencia (BE) en armonía con las directrices de la OPS/OMS, favoreciendo su acceso y fortaleciendo las Políticas de Medicamento Genéricos (PMG).

La presente investigación tuvo por objetivo evaluar la reglamentación de los MG en América Latina y Europa, y la implementación de BE como requisito de su calidad.

Metodología: Documentos oficiales normativos y reglamentarios de PMG, y guías de BE fueron evaluados mediante el metanálisis.

Resultados: en América Latina; México y Brasil aplican la BE como requisito de calidad e intercambiabilidad de MG; Argentina, Colombia, Chile y Colombia en fármacos de riesgo sanitario elevado, el Perú actualmente lo ha incorporado para el registro de MG, quedando por definir el listado de los medicamentos con BE. Se discute sobre los requisitos legales y el impacto de la BE sobre las prestaciones farmacéuticas favoreciendo la incorporación de MG, seguros, eficaces y de bajo costo.

La investigación valida la BE como requisito mínimo exigible para su registro, y comercialización de la fenitoina, carbamacepina, ácido valproico y ciclosporina en el sistema sanitario peruano. Los fármacos de Clase I no requieren los estudios de BE y pueden solicitar su bioexención.

### **Palabras Clave:**

Medicamento Genérico/multifente, Bioequivalencia, Legislación de medicamentos

## ABSTRACT

The quality of generic / multisource (MG) should be guaranteed by bioequivalence (BE) in harmony with the guidelines of the PAHO / WHO, promoting and strengthening their access generic drug policy (PMG). The present investigation was to evaluate the regulation of GM in Latin America and Europe, and the implementation of BE as a condition of its quality.

Methodology: Official documents of the PMG policy and regulatory, and BE guidelines were evaluated using meta-analysis.

Results: In Latin America, Mexico and Brazil applied the BE as a requirement of quality and interchangeability of MG, Argentina, Colombia, Chile and Colombia in high health risk drugs, Peru currently has built for the registration of MG, to be defined The list of drugs with BE. It discusses the legal requirements and the impact of BE on the pharmaceutical benefits by promoting the incorporation of MG, safe, effective and inexpensive.

The research validates the BE as a minimum requirement for registration and marketing of phenytoin, carbamazepine, valproic acid and cyclosporine in the Peruvian health system. Class I drugs do not require BE studies and may apply for bioexcención.

**Keywords:** Generic/Multisource Drugs, Bioequivalence, Drug Regulation.

## RESUMO

A qualidade de várias origens / genéricos (MG) deve ser garantida por bioequivalência (BE), em harmonia com as diretrizes da OPAS / OMS, promover e reforçar a sua política de acesso de medicamentos genéricos (PMG). A presente investigação foi avaliar a regulamentação da GM na América Latina e Europa, ea aplicação de BE, como condição da sua qualidade.

Metodologia: Os documentos oficiais e reguladores política PMG e BE foram avaliados por meio de meta-análise.

Resultados: Na América Latina, México e Brasil aplicou o BE como uma exigência de qualidade e intercambialidade de MG, Argentina, Colômbia, Chile e Colômbia em drogas de alto risco sanitário, o Peru tem atualmente construído para o registro de MG, a ser definida A lista de drogas com o BE. Discute-se os requisitos legais eo impacto do BE sobre os benefícios farmacêuticos, promovendo a incorporação de MG, seguro, eficaz e barato.

A pesquisa valida o BE como um requisito mínimo para registro e comercialização de fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico e ciclosporina no sistema de saúde peruano. Classe I drogas não requerem estudos de BE e pode ser aplicada para bioexcención.

**Palavras-chave:** Medicamentos Genéricos multisource / Bioequivalência, legislação sobre drogas.

## ÍNDICE

RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
RESUMO	VII
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	IX
GLOSARIO DE TÉRMINOS	X
 <b>CAPÍTULO I</b>	 1
 <b>CAPÍTULO II: METODOLOGÍA</b>	 5
1. TIPO DE ESTUDIO	5
2. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	5
3. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	6
 <b>CAPÍTULO III: RESULTADOS</b>	 7
 <b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN</b>	 76
 <b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES</b>	 94
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 96
 <b>ANEXOS</b>	 105
I. Esquema de Modelo de Estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos de dos formulaciones de CAPTOPRIL	106
II. Modelo de Informe Técnico del estudio de bioequivalencia de Ritonavir + Lopinavir en condiciones de ayuno y condiciones de alimentación	108



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**µg.** Microgramo

**µl.** Microlitro.

**AEMPS.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**ANMAT.** Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología.

**ANOVA.** Análisis de varianza.

**ANVISA.** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria- Brasil.

**AUC.** Área bajo la curva.

**AUC<sub>0-∞</sub>.** Área bajo la curva al tiempo infinito.

**AUC<sub>0-t</sub>.** Área bajo la curva al tiempo final de la toma de muestra.

**BD.** Biodisponibilidad.

**BE.** Bioequivalencia

**Ce.** Coeficiente de solubilidad.

**Cmax.** Concentración máxima.

**DIGEMID.** Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú.

**FDA.** Food and Drug Administration EEUU.

**GMP.** Good Manufacturing Practice = BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

**HPLC.** Cromatografía de líquidos de alta resolución.

**IC.** Intervalo de confianza.

**IFA.** Ingrediente farmacéutico activo.

**INN.** International nonproprietary names = Denominación Común Internacional.

**INVIMA.** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- Colombia.

**Ke.** Constante de eliminación.

**MRT.** Tiempo medio de residencia.

**n.** Número de muestras.

**OMS.** Organización Mundial de Salud.

**PA.** Principio activo.

**PM.** Peso molecular.

**R.** Medicamento de referencia.

**t<sub>1/2</sub>** Tiempo de vida media.

**T.** Medicamento Test a analizar.

**T<sub>máx</sub>.** Tiempo en alcanzar la concentración máxima.

**Vd.** Volumen de distribución.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS SEGÚN AGENCIAS REGULATORIAS

### 1. Alternativa farmacéutica

**ANMAT:** Productos que dentro del concepto de producto similar: a) contienen el mismo PA terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo. b) se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología.

**DIGEMID:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), pero difieren en la forma farmacéutica (comprimidos ó cápsulas); o en la forma química (sal ó éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de IFA por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

### 2. Biodisponibilidad

**FDA:** Como la capacidad y velocidad (tiempo insumido) con que un principio activo alcanza la biofase. La biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega la droga contenida en ella hasta la circulación sistémica.

### 3. Bioequivalencia

**FDA:** Es la comparación de las biodisponibilidades de una especialidad medicinal tomada como referencia y una especialidad genérica en estudio. Se comparan los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada especialidad. El producto genérico es bioequivalente con el comparador cuando sus valores del AUC, se encuentran dentro del IC del 90% (80%-125%).

### 4. Equivalencia terapéutica

**FDA:** Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la

administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos luego de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o *in-vitro*.

## 5. Equivalentes farmacéuticos

**DIGEMID:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

## 6. Equivalentes terapéuticos

**DIGEMID:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto.

## 7. Especialidad farmacéutica genérica

**AEMPS:** “La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad este suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe de demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia”.

## 8. Intercambiabilidad

**DIGEMID:** Calidad de ser producto equivalente farmacéutico intercambiable.

## 9. Medicamento de prueba

**Secretaría de Salud Pública (México):** medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando

el equipo, el método de manufactura, la calidad y perfiles de disolución se conserven. Debe cumplir con los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y fabricado conforme a los requisitos que señalen las disposiciones aplicables.

## **10. Medicamento genérico**

**AEMPS:** Medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en PA y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento innovador ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad. Las diferentes sales, esteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del PA se considerarán iguales, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

**ANVISA:** Medicamento similar a un producto de referencia o innovador, que pretende ser intercambiable con este, generalmente producido después de la expiración o renuncia de la protección de patente o de otros derechos de exclusividad, comprobada su eficacia, seguridad y calidad, y designado por la DCB (Denominación Común Brasileira: denominación del fármaco o principio farmacológicamente activo aprobada por el órgano federal responsable por la vigilancia sanitaria); o en su ausencia por la denominación Común Internacional. Ley Nº 9.787 Brasileira (10 de febrero de 1999)

**OMS:** Es un producto de origen multifuentes, que aparece en el mercado una vez vencida la patente y está constituido por principios activos de demostrada eficacia y seguridad, estos deben ser bioequivalentes e intercambiable.

**FDA:** Son aquellos que se comercializan con su nombre genérico o INN. Para su registro se le exigen pruebas de certificación de la calidad: Cinética de disolución comparativa del Medicamento Genérico Vs. Innovador (In Vitro), y la bioequivalencia estudio comparativo del medicamento innovador Vs. Genérico el fundamento es no encontrar diferencias significativas entre la farmacocinética y seguridad de ambos medicamentos. Los parámetros que se determinan son: la concentración máxima (Cmax) y Área Bajo la Curva (AUC).

## **11. Medicamento genérico intercambiable**

**Secretaría de Salud Pública (México):** Es el medicamento con el mismo PA y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeícas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifique con su denominación genérica.

## **12. Medicamento innovadoró Producto farmacéutico innovador**

**FDA y EMA:** Es el medicamento que ha sido desarrollado por investigación: Pre clínica a clínicos: Fase I, Fase II, y Estudios de Fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia comparada y se realiza en pacientes de diversos países y centros de investigación multicéntricos, en un número de 5000 a 10000. Por los resultados de las investigaciones y determinado la eficacia y seguridad del medicamento innovador, se solicita el registro, en la FDA, ó la EMA, donde se entrega las evidencias del estudio. El PA del medicamento es patentado por la compañía farmacéutica, de acuerdo con las normativas vigentes en la materia, en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable (15 a 20 años).

## **13. Medicamento Similar**

**OMS:** Es un producto no innovador que corresponde a la definición de producto de origen “multifuentes” o producto similar que ha demostrado Bioequivalencia y puede ser declarado Intercambiable.

## **14. Perfil de disolución**

**Secretaría de Salud Pública (México):** Determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones controladas, a partir de la forma farmacéutica.

## **15. Producto de referencia o comparador**

**DIGEMID:** Producto farmacéutico con el cual el producto multifuentes pretende ser intercambiable.

**OMS:** Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso.

## **16. Producto farmacéutico intercambiable**

**DIGEMID:** Es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica.

**Secretaría de Salud Pública (México):** Equivalente terapéutico de un medicamento de referencia, comprobados esencialmente, los mismos efectos de eficacia y seguridad.

## **17. Producto innovador**

**DIGEMID:** Generalmente es aquel que fue autorizado por primera vez sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia. Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de una nueva formulación-nuevo principio activo (fases pre-clínicas y fases clínicas I, II, III). Puede ser el producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria.

## **18. Productos multifuentes**

**DIGEMID:** Son todos aquellos medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes, que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.

## 19. Protocolo

**Secretaría de Salud Pública (México):** Documento que establece los objetivos, procedimientos y métodos analíticos que se pretende utilizar para analizar los datos obtenidos de un determinado estudio. Describe los procedimientos administrativos que se utilizarán para cumplir con los requerimientos regulatorios, relacionados con: el reporte de eventos adversos, el consentimiento informado, los procedimientos normalizados de operación y la publicación de los datos, entre otros.

## 20. Prueba de disolución

**Secretaría de Salud Pública (México):** Prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

## 21. Reproducibilidad

**Secretaría de Salud Pública (México):** Asegura la capacidad del método analítico de proporcionar resultados experimentales reproducibles cuando se somete a modificaciones que pueden presentarse durante la aplicación rutinaria, tales como diferentes analistas, diferentes instrumentos equivalentes, diferentes lotes de reactivos y/o consumibles.

## 22. Sustancia de referencia

**Secretaría de Salud Pública (México):** Sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con la sustancia en evaluación.

## 23. Validación

**Secretaría de Salud Pública (México):** Evidencia experimental documentada de que un método analítico cumple con el propósito para el que fue diseñado.

## CAPÍTULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos juegan un papel importante tanto en la salud de las personas como en la economía de los países, estos dos intereses pueden ser causa de conflicto debido a que las leyes y reglamentos para su autorización y control son con frecuencia inconsistentes e incompletos lo que incide en el alcance de los objetivos contenidos en las políticas de salud (1).

La Organización Mundial de Salud (OMS) (2, 3) ha trabajado en el establecimiento y promoción de estándares internacionales para evaluar la calidad de medicamentos, constituyendo Comités de expertos entre los cuales está el Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (GT/BE), que han desarrollado las guías de consulta sobre bioequivalencia, estas guías que se actualizan continuamente acorde a los avances de la ciencia farmacéutica e industria tecnológica (4). Los países miembros de la OMS, por su parte las han adaptado a sus necesidades y circunstancias o bien han sido parte de la discusión en los grupos regionales de armonización. La existencia de iniciativas de armonización ha demostrado la importancia que los gobiernos han dado a la revisión e implementación de sus sistemas regulatorios de acuerdo a su capacidad de desarrollo e implementación de una Política de Medicamentos. La OMS ha establecido pautas en relación a la evaluación de medicamentos genéricos en cuanto a calidad, materia prima, etiquetado, datos toxicológicos y farmacológicos e intercambiabilidad, siendo requisito el estudio de bioequivalencia (5).

La Food and Drug Administration, FDA, (6, 7) de Estados Unidos (EEUU) y la Agencia Europea de Medicamentos, EMA (8) desde 1998 al 2007, ha actualizado sus guías estableciendo al estudio de bioequivalencia como el patrón de oro, principalmente en los medicamentos de estrecho margen terapéutico (Dosis terapéutica próxima a dosis tóxica) entre ellos, los antiepilépticos como carbamacepina y fenitoina, que han demostrado problemas de eficacia terapéutica por su calidad, reportado por González de Dios J.; Ochoa-Sangrador C.; Sempere A 2005 (9), por otro la formulación con alta variabilidad intra-individual, generando problemas de disolución y



permeabilidad; los cuales pueden generar una inequivalencia terapéutica y alto riesgo sanitario en su empleo, Jaime Campos-Castello (10).

Los estudios de Bioequivalencia (BE), las normas que los regulan, los principios activos y formas farmacéuticas que los requieren, se han convertido en temas de discusión para las Autoridades Reguladoras a nivel mundial como la FDA (11) en la formulación o actualización de políticas nacionales de medicamentos entre los países de la Región. Hay quienes consideran que la BE es necesaria principalmente para garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos mientras que otros consideran que tales requerimientos son trabas técnicas que limitan la disponibilidad y acceso de medicamentos (9, 2). Algunos consideran que la intercambiabilidad es sólo entre productos genéricos y originales; mientras que otros incluyen la intercambiabilidad entre similares y originales, y entre genéricos y similares. Otro de los temas en discusión es si la BE es de aplicación para todos los medicamentos o sólo para algunos; y si su aplicación debe ser retrospectiva o no, ó se solicitaría para el nuevo registro sanitario (11).

El impacto sanitario de los estudios de BE en países desarrollados es la garantía de calidad de los medicamentos genéricos, en países como Francia, España, Estados Unidos (EE.UU.) 1970, Canadá 1992 (12), siendo Australia el primer país que en 1993 incorporó formalmente la exigencia de estas evaluaciones, además de las de seguridad y efectividad para incluir un medicamento en el sistema de financiamiento público. En México, Brasil, Argentina, Colombia y Venezuela se ha trabajado desde 1998 en sus Normativas y Guías para la realización de los estudios de BE, como una prueba de certificación de la equivalencia terapéutica para la intercambiabilidad del medicamento genérico con el innovador (13). La reglamentación en BE ya ha sido implementada en estos países con diversos grados de exigencia, tal es el caso de México que comienza su implementación y vigencia en el año 2000, Costa Rica en 2004, Colombia en 2006, Venezuela en el 2005, Argentina en el 2004, Brasil en el año 2000 con la fortaleza de la Ley de Medicamentos Genéricos, Paraguay en el 2004 y Chile en el 2008. En algunos casos también se tiene contemplada la realización de estudios de BE en laboratorios acreditados o centros de investigación internacionales externos debidamente acreditados (14).

En el Perú, la Ley General de Salud N° 26842 del año 1997 al 2009, no permitía establecer las garantías de calidad en los medicamentos, los requisitos solicitados para el registro sanitario eran declaraciones escritas. En la modificatoria de Ley N° 29316 aprobada en diciembre del 2009, se establecen condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de equivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia a las recomendaciones internacionales vigentes.

Establecida la normatividad y en el contexto de la globalización sobre la garantía de calidad de los medicamentos genéricos, es imperativo que el Perú pueda involucrarse en su cumplimiento, donde hay todavía muchas interrogantes que explicar y argumentar con bases científicas y evidencias fundamentadas, no con suposiciones, ni prejuicios que perjudican la credibilidad de las autoridades sanitarias, así como la capacidad de los profesionales prescriptores y dispensadores en utilizarlos, lo cual se plantea como una solución al problema de costos que presentan los medicamentos originales.

En países vecinos como Argentina, Chile y Brasil la calidad de los medicamentos genéricos se han establecido por la bioequivalencia, resultando la garantía de calidad en la prescripción y dispensación de los mismos en el tratamiento de las enfermedades.

Nuestro papel como Químicos Farmacéuticos especialistas en el medicamento; nos impone el reto de realizar este estudio; para fortalecer nuestras competencias en la dispensación y la capacidad de intercambiar un medicamento genérico con el innovador.

Es importante que el Perú pueda insertarse en este sistema de garantía de calidad en materia de medicamentos genéricos acorde a las propuestas emanadas por la Organización Panamericana de Salud (OPS/OMS), y definir el listado de medicamentos que deben realizar bioequivalencia para ser intercambiables, así como proponer el listado de aquellos medicamentos que no requieren de la BE, sino de los estudios de cinética de disolución *in vitro*.

Por lo que el presente estudio plantea como objetivo general evaluar los documentos técnicos, científicos, oficiales como evidencia de la reglamentación de los medicamentos genéricos/multifuentes en América y Europa, que han implementado la bioequivalencia como requisito de calidad para garantizar su intercambiabilidad, eficacia y seguridad terapéutica. Específicamente está orientado a:

- Analizar las guías de bioequivalencia como documentos fuentes oficiales actuales y aprobados en países desarrollados (Canadá, Estados Unidos, España) y en América Latina (Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, México y el Perú).
- Comparar la política de medicamentos genéricos y el cumplimiento de las guías de bioequivalencia como requisito de calidad en América Latina.
- Analizar el gasto sanitario y la implementación de las políticas de medicamentos genéricos.
- Identificar los criterios para la selección de los medicamentos con alta viabilidad y de estrecho margen terapéutico para aplicarle la bioequivalencia en el Perú.
- Identificar los medicamentos genéricos que se incluyan como bioexenciones a la bioequivalencia para el Perú.

## CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

### 1. TIPO DE ESTUDIO

El estudio corresponde a un diseño analítico descriptivo, retrospectivo.

### 2. MÉTODO

En general se utilizó la técnica del metanálisis cualitativo. Para lo cual: Primero se realizó una búsqueda exhaustiva, sistemática y estructurada en fuentes primarias de informaciones bibliográficas a través de Internet o por solicitud directa a las autoridades de las agencias reguladoras de medicamentos. Como base de datos de fuentes de información primaria utilizamos el buscador PubMed con los descriptores: ([*'generic drug'* OR *'branded drug'* OR *'bioequivalence'* OR *'bioavailability'* OR *"efficacy therapeutics"*]).

Como fuentes secundarias se ha tomado los documentos oficiales publicados sobre; Políticas de Medicamentos Genéricos, Guías de bioequivalencia, Criterios científicos para las bioexenciones; de las siguientes instituciones oficiales y Agencias Regulatorias de Medicamentos:

- Organización Mundial de Salud (OMS) desde 1994-2009.
- Organización Panamericana de Salud (OPS) desde 2001-2009.
- Grupo de Trabajo de Bioequivalencia (GT/BE) Armonización Farmacéutica para las Américas 2001-2009 (OMS, OPS, FDA, y países de la Región LA).
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos desde 1999 al 2009.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA) desde el 2001 al 2009.
- Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) desde 1999 al 2009.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) Colombia. Desde el 2001 al 2009.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Brasil desde 2000 AL 2009.
- Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología (ANMAT). Argentina, desde 1999 al 2009.
- Secretaría de Salud de México. Desde 1997 al 2009.
- Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile. Desde 2003 al 2008.
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) Perú desde 2003-2009.

Información complementaria y/o explicativa a cerca de las normativas antes mencionada fueron obtenidas a través de 16 entrevistas personales y vía on line (virtuales) a cada uno de los 16 expertos en el estudio de bioequivalencia y medicamentos genéricos, de instituciones científicas y regulatorias: Dr. Ricardo Bolaños (ANMAT), Dr. Hugo Pesce (ANMAT), Dr. Gilberto De Nucci (USP-Brasil); Dra. Elizabeth Moraes (UF Ceará-Brasil); Dr. Davi Rumel (ANVISA); Dr. Pedro Guerra (UAM-España); Dr. Jesús Frías Iniesta (UAM-España); Dra. Alejandra Le  (Hospital La Paz –Madrid España); Dr. Mariano Madurga (AEMPS); Dra. Claudia Vacca (INVIMA); Dra. Regina Pezoa (ISP-Chile); Dra. Helgy Yung (UAM-México); Dra. Sandra Suárez (FDA); Dr. Alfredo Sancho (FDA); Dra. Margareth Marquez (USP-EEUU), Dr. Alejandro Midzuaray (OPS-Perú).

Todas las fuentes fueron objeto de metanálisis orientado al estudio sobre medicamentos genéricos: en la sustitución con los de marca o innovadores en diferentes enfermedades, como cardiovasculares y del sistema nervioso central, así como, el impacto del gasto sanitario en materia de sustitución con medicamentos genéricos en países industrialmente desarrollados en América y Europa.

### **3. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Para la sistematización de la información derivada del metanálisis se elaboraron tablas descriptivas, analíticas, comparativas según fuera el objetivo de la investigación.

El desarrollo del estudio comprende lo siguiente:

- 1 . Elaboración de tablas analíticas de la implementación de la bioequivalencia como requisito de calidad en medicamentos genéricos/multifuentes.
- 2 . Elaboración de tablas comparativas sobre la implementación de las Políticas de Medicamentos Genéricos en los países desarrollados y de AL.
- 3 . Análisis de la situación del Perú en materia de calidad de medicamentos.
- 4 . Elaboración del Tabla de medicamentos genéricos/ multifuentes probables para el desarrollo de la bioequivalencia en el Perú.
- 5 . Elaboración del Tabla de medicamentos genéricos/ multifuentes probables de bioexenciones de bioequivalencia en el Perú.

## CAPÍTULO III: RESULTADOS

### 1. ANÁLISIS DE LAS GUÍAS DE BIOEQUIVALENCIA COMO DOCUMENTOS FUENTES OFICIALES ACTUALES Y APROBADOS EN PAÍSES DESARROLLADOS INDUSTRIALMENTE Y EN AMÉRICA LATINA

1.1. Del análisis de los documentos fuentes oficiales actualizados y aprobados por las instituciones de legislación del medicamento multifuente o genéricos que requieren los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en países desarrollados industrialmente; Canadá, Estados Unidos y España, a nivel de América Latina: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, México y Perú se ha extraído la información que se presenta estructurada en el Tabla N° 1 y Tabla N° 2.

El resultado del estudio comparativo sobre la situación de países según el cumplimiento de las guías de bioequivalencia se presenta en la Tabla N° 3.

**Tabla N° 1.** Análisis de las guías de biodisponibilidad y bioequivalencia en países desarrollados industrialmente.

	a. <b>CANADA</b> (Guidance for Industry: Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs. 2005) (12,13)
<b>GENERALIDADES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Guía para la conducción y Análisis de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (Parte A y B)</b>  Parte A: Formulaciones de Dosificación Oral usadas para efectos sistémicos (1992).  Parte B: Formulaciones orales de liberación modificada (1996).</li> <li>• <b>Reporte C:</b> Biodisponibilidad de formulaciones orales, que no son formulaciones de liberación modificada, usadas para efectos sistémicos, que tienen farmacocinética variable o complicada (1992).</li> <li>• Guías de requerimientos de Bioequivalencia para drogas críticas.</li> <li>• Guía del Uso de datos de metabolitos en estudios de Biodisponibilidad comparada.</li> <li>• Guía de requerimientos de bioequivalencia: Estudios de biodisponibilidad comparada conducidos en condiciones de alimentación.</li> <li>• Guía de Aplicaciones de ensayos clínicos para estudios de biodisponibilidad comparada para productos farmacéuticos.</li> </ul>

<b>DEFINICIONES</b>	Biodisponibilidad, bioequivalencia, equivalencia terapéutica,
<b>SUJETOS</b>	<p><b>Voluntarios sanos:</b> 18-55 años, examen físico y laboratorio de rutina, en caso de mujeres test de embarazo en orina antes de primera y última dosis. Peso dentro del 15% del rango normal de acuerdo a tablas. Preferiblemente no fumadores si se incluyen identificarlos.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> Mínimo 12, cita modo de calcularlo con CV y gráficos.</p> <p>Pacientes o sujetos con características especiales en algunos casos.</p>
<b>DISEÑO</b>	<p><b>Tipo de Diseño:</b> Cruzado, única dosis, en ayunas y doble ciego.</p> <p><b>Período de lavado:</b> no menos de <math>10 TV_{1/2}</math>, No debe exceder de 3 a 4 semanas.</p>
<b>ESTANDARIZACIÓN</b>	<p>La dosis debe ser tomada con un volumen de 150ml de agua.</p> <p>Estandarización de la dieta, restricciones de alcohol y hábitos tóxicos.</p> <p>Estudio con alimentos cuando se menciona en el prospecto que interfiere en la absorción del fármaco.</p>
<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<p>La duración del muestreo debe ser suficiente para lograr el 80% del <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p> <p>Es generalmente por lo menos 3 vidas medias. Deben ser 12 a 18 muestras.</p>
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<p>Los métodos analíticos deben ser reproducibles, específicos y suficientemente sensibles, precisos y adecuados.</p> <p>Indica cómo se determinará la especificidad y precisión.</p>
<b>PARÁMETROS ARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	<p><math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}</math>, <math>C_{máx}</math>, <math>T_{máx}</math>, <math>\lambda</math> (Constante de eliminación), otros parámetros farmacocinéticos pueden ser presentados pero deben describirse los métodos para calcularlos.</p>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<p>ANOVA para <math>T_{máx}</math> y <math>\lambda</math>.</p> <p>ANOVA con datos transformados logarítmicamente para <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, y <math>C_{máx}</math>.</p>
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	<p>El IC 90% de la media relativa <math>AUC_{0-t}</math> de T y R debe estar entre 80-125%.</p> <p>La media relativa <math>C_{máx}</math> T y R debe estar entre 80-125%, expresados como logaritmo calculado de los datos medidos y de los corregidos por el contenido de droga medida.</p>

<p><b>CASOS ESPECIALES</b></p>	<p><b>Drogas de Ventana Terapéutica estrecha y altamente tóxicas:</b> considera que el IC95% para AUC y C<sub>máx</sub> debe estar entre 80-125% es decir, ajusta el IC de 90 a 95%.</p> <p><b>Drogas con TV<sub>1/2</sub> larga,</b> diseño cruzado con período de lavado adecuado. Cuando TV<sub>1/2</sub> excede 72 horas diseño paralelo, estado estacionario (que implica administraciones repetidas), uso de isótopos estables.</p> <p><b>Drogas críticas</b> (Ciclosporina, digoxina, litio, fenitoina, teofilina, warfarina) el IC 90% de la media relativa AUC de T a R debe estar entre 90 a 112%. El IC 90% para C<sub>máx</sub> debe estar entre 80 a 125% y el estudio puede conducirse con pacientes.</p> <p><b>Drogas para los cuales los estudios farmacodinámicos son apropiados:</b> Da algunas consideraciones.</p> <p><b>Productos de drogas combinadas</b> considera 2 tipos:</p> <p>Tipo I (Cada droga en el producto es escogido para proveer un efecto determinado, se sabe que los efectos de c/ ingrediente no dependen de relaciones predeterminados de cc sanguíneas de las drogas) Sus criterios de aceptación son los mismos que drogas comunes.</p> <p>Tipo II (La cantidad de cada droga en el producto es escogido para proveer un efecto sinérgico dependiendo de relaciones predeterminadas de cc sanguíneas de las drogas). Se requiere adicionalmente que se determine la relación de la cc de c/droga a <math>t_{max}</math> determinado para c/droga, las relaciones de la cc de las drogas en el último punto del intervalo de dosificación más comúnmente usado (ej a <math>t_x</math>), la relación de <math>AUC_{0-tx}</math></p> <p><b>Drogas de liberación modificada:</b> Existen 3 grupos. Para el grupo II el AUC debe estar entre 80 y 125% y C<sub>máx</sub> no exceder de 125%.</p> <p>Para el grupo III los criterios de aceptación para AUC y C<sub>máx</sub> son los mismos que para las drogas comunes.</p>
<p><b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b></p>	<p>El uso de metabolitos puede ser aceptable cuando la droga madre no pueda ser medida fielmente, por ej debido a biotransformación rápida o limitaciones en la metodología de análisis. La elección del metabolito a la droga madre debe estar claramente establecida a priori en el protocolo. El uso de metabolitos en concentraciones en orina no es aceptable para determinar bioequivalencia.</p>
<p><b>MUESTRAS DE RESERVA</b></p>	<p>Sin referencia.</p>



	EEUU: FDA (BIOEQUIVALENCE GUIDANCE FOR INDUSTRY- 2002, 2005, 2009) (17, 18)
<b>GENERALIDADES</b>	<p><b>GUÍA PARA LA INDUSTRIA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ADMINISTRADOS ORALMENTE.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CITE: 21CF320(Requisitos de la BD y BE)</li> <li>• Guía: Formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata Cambios de escala y posteriores a la aprobación</li> <li>• Procedimientos Estadísticos para estudios de Bioequivalencia usando un diseño Estándar cruzado de dos tratamientos.</li> <li>• Formas de dosificación oral de liberación prolongada: elaboración, evaluación y aplicación de correlaciones in vitro/in vivo.</li> <li>• Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada.</li> <li>• Exención de los Estudios de BD y BE in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación farmacéutica.</li> <li>• Estudios de BD y BE para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales.</li> </ul>
<b>DEFINICIONES</b>	Biodisponibilidad, bioequivalencia, equivalencia terapéutica.
<b>SUJETOS</b>	<p><b>Voluntarios sanos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De 18 años a más, ambos sexos en número similar, para fármacos destinados a la tercera edad se debe usar mayor cantidad de sujetos de más de 60 años y ser capaces de dar su consentimiento informado y examen físico y laboratorio de rutina.</li> <li>• En caso de mujeres test de embarazo en orina antes de primera y última dosis.</li> <li>• Peso dentro del 15% del rango normal de acuerdo a tablas.</li> <li>• Preferiblemente no fumadores si se incluyen identificar.</li> <li>• <b>Tamaño muestral:</b> El número total deberá proveer una fuerza adecuada para la demostrar la BE (12 sujetos como mínimo y de acuerdo a la variabilidad interindividual demostrada por la droga referencial).</li> </ul> <p><b>Excepciones en pacientes cuya enfermedad este en un estado evolutivo estable mientras dure el estudio.</b></p>

DISEÑO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tipo de Diseño:</b> Cruzado, dosis única y en ayunas (salvo que el estudio sea sobre efectos de los alimentos)</li> <li>• <b>Período de lavado:</b> Mayor de 5 V<math>\frac{1}{2}</math>, 12-18 muestras, este muestreo debe continuar por lo menos 3 V<math>\frac{1}{2}</math> (Una muestra antes de administrar el medicamento y 3-4 en la fase logarítmica final)</li> <li>• <b>Concentración plasmática predosis = ó &lt; 5% del Cmax.</b></li> <li>• <b>Diseños de estudios no reiterados</b> para los estudios de BE de la mayoría de las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata administradas oralmente.</li> <li>• <b>Diseños de estudios reiterados</b> para formulaciones posológicas de liberación modificada y productos farmacéuticos altamente variables (coeficiente de variación de variabilidad intraindividual <math>\geq 30\%</math>), incluyendo aquellos fármacos que son de liberación inmediata, liberación modificada y otros productos farmacéuticos de administración oral. Ventajas del estudio: Permiten comparaciones de varianzas intraindividual para los productos de prueba y referencia e indican si el producto de prueba muestra una variabilidad intraindividual más alta o más baja en las medidas de biodisponibilidad cuando se compara con el producto de referencia; sugieren si puede haber una interacción en el sujeto según formulación (S*F); proveen más información acerca de los factores que subyacen el desempeño de la formulación; y reducen el número de sujetos que hacen falta para el estudio de BE.</li> </ul>
METODOLOGÍA BIOANALÍTICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los métodos bioanalíticos deberán ser exactos, precisos, selectivos, sensibles y reproducibles.</li> <li>• <b>Estudios farmacodinámicos</b> No se recomiendan estudios farmacodinámicos para los productos farmacéuticos de administración oral cuando el fármaco se absorbe en la circulación sistémica y se puede utilizar un enfoque farmacocinético para evaluar la exposición sistémica y establecer la BE. Sin embargo, en aquellos casos donde no es posible un enfoque farmacocinético, se podrá utilizar métodos farmacodinámicos validados adecuadamente para demostrar la BE.</li> </ul>

	<p><b>Estudios clínicos comparativos</b></p> <p>Cuando no existan otros medios, los ensayos clínicos bien controlados en seres humanos pueden ser útiles para proveer evidencia de apoyo de BA o BE. Sin embargo, por lo general se considera insensible el uso de ensayos clínicos comparativos como enfoque para demostrar la BE y deberá evitarse en lo posible.</p> <p><b>Estudios in vitro</b></p> <p>En determinadas circunstancias, se puede documentar la BE y la BA de calidad del producto utilizando enfoques <i>in Vitro</i>. Para productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente, la documentación de BE utilizando un enfoque in vitro (estudios de disolución) es apropiada en base al sistema de clasificación biofarmacéutica.</p> <p>También se utilizan las pruebas de disolución para evaluar la calidad de lote a lote, donde el enfoque puede convertir una de las pruebas, con procedimientos definidos, en una especificación del fármaco para permitir la liberación de los lotes.</p> <p>También se utilizan las pruebas de disolución para (1) proveer control de procesos y seguridad cualitativa, y (2) evaluar la necesidad de estudios de BE adicionales relacionados con cambios menores posteriores a la aprobación, donde la disolución puede funcionar como señal de bioinequivalencia.</p> <p>Se alienta la caracterización por disolución in vitro para todas las formulaciones de productos investigados (incluso formulaciones prototipo), particularmente si se están definiendo las características de absorción in vivo para las diversas formulaciones de los productos.</p>
<p><b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis debe ser tomada con un volumen de 250 ml de agua.</li> <li>• Estandarización dieta, alcohol, ejercicio.</li> <li>• Señala hacer otro estudio con alimentos si se menciona en el prospecto que el mismo interfiere en la absorción del fármaco.</li> </ul> <p><b>Estudio preliminar</b></p> <p>Si el patrocinador así lo desea, podrá realizar un estudio preliminar en un pequeño número de sujetos antes de proceder con un estudio completo de BE. Se puede utilizar el estudio para validar la metodología analítica, evaluar la variabilidad, optimizar los intervalos de tiempo de recogida de las muestras y proveer información adicional.</p>

<b>TOMA DE MUESTRA</b>	La duración del muestreo debe ser suficiente para lograr el 80% del $AUC_{0-\infty}$ . Es generalmente por lo menos 3 vidas medias. Deben ser 12 a 18 muestras.
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	Los métodos analíticos deben ser reproducibles, específicos y suficientemente sensibles, precisos y adecuados. Indica cómo se determinará la especificidad y precisión.
<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	<p><math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}</math>, <math>C_{\max}</math>, <math>T_{\max}</math>, <math>\lambda</math> (Constante de eliminación), otros parámetros farmacocinéticos pueden ser presentados pero deben describirse los métodos para calcularlos.</p> <p><b>Medidas farmacocinéticas de exposición sistémica</b></p> <p>La <math>C_{\max}</math> y <math>AUC</math> como medidas de BA de calidad del producto y de BE, para evaluar la exposición que refleje la velocidad y la medida de absorción.</p> <p>La dependencia de las medidas de exposición sistémica deberá reflejar velocidades y medidas de absorción comparables, para asegurar efectos terapéuticos comparables. Las medidas de exposición se definen en relación con las fracciones tempranas, máximas y totales del perfil de concentración-tiempo del plasma, el suero o la sangre. Se recomienda el uso de una <math>AUC</math> parcial como medida de exposición temprana.</p> <p>Se deberá truncar el área parcial en la mediana de los valores de <math>T_{\max}</math> de la población para la formulación de referencia. Se deberá recoger por lo menos dos muestras cuantificables antes del tiempo máximo esperado para permitir un cálculo adecuado del área parcial. Se deberá evaluar la exposición máxima midiendo la concentración máxima del fármaco (<math>C_{\max}</math>), obtenida directamente de los datos sin interpolación. Para la exposición total en los estudios de dosis única, la medición de la exposición total como área debajo de la curva de concentración-tiempo en plasma/suero/sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo <math>t</math> (<math>AUC_{0-t}</math>), donde <math>t</math> es el último punto de tiempo con una concentración mensurable para la formulación individual y el área debajo de la curva de concentración-tiempo en plasma/suero/sangre desde el tiempo cero hasta tiempo infinito (<math>AUC_{0-\infty}</math>) donde <math>AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / k_{el}</math>, <math>C_t</math> es la última concentración mensurable del fármaco y <math>k_{el}</math> es la constante de velocidad de eliminación o terminal calculada según un método apropiado. También deberá referirse el período de semivida (<math>t_{1/2}</math>) del fármaco.</p>

	<p>Para estudios de estado estacionario, la medición de la exposición total deberá ser el área debajo de la curva de concentración-tiempo en plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo <math>t_{\infty}</math> a lo largo de un intervalo posológico a estado estacionario (<math>AUC_{0-t_{\infty}}</math>), donde <math>0-t_{\infty}</math> es la duración del intervalo posológico.</p>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<p>ANOVA para <math>T_{\max}</math> y <math>\lambda</math>. ANOVA con datos transformados logarítmicamente para <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, y <math>C_{\max}</math>.</p>
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	<p>El IC 90% de la media relativa <math>AUC_{0-t}</math> de T y R debe estar entre 80-125%. La media relativa <math>C_{\max}</math> T y R debe estar entre 80-125%, expresados como logaritmo calculado de los datos medidos y de los corregidos por el contenido de droga medida.</p>
<b>CASOS ESPECIALES</b>	<p><b>Fármacos con <math>V_{1/2}</math> larga</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede realizar un estudio cruzado con período de lavado adecuado, diseño paralelo o AUC truncada.</li> </ul> <p>El tiempo de recogida de muestra deberá ser suficiente para asegurar que haya completado el tránsito gastrointestinal (aprox. 2 a 3 días).</p>
<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	<p>Para los estudios de BE se recomienda la medición del fármaco original liberado de la formulación farmacéutica, en lugar de un metabolito. Perfil de cc-t del fármaco original es más sensible a cambios en la formulación que un metabolito.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cuando los niveles del fármaco original son demasiados bajos para una medición analítica confiable en sangre, plasma o suero.</li> <li>Si el metabolito contribuye significativamente en seguridad y/o eficacia, se medirá tanto el metabolito como el fármaco precursor.</li> </ul> <p><b>ISÓMEROS</b></p> <p>Medición de enantiómeros Individuales cuando estos tienen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Características Farmacodinámicas diferentes</li> <li>Características Farmacocinéticas diferentes</li> <li>Absorción no lineal de uno de los enantiómeros.</li> </ol>
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	<p>En cantidad suficiente para que la FDA realice 5 veces todos los test requeridos.</p>

	<b>a. ESPAÑA-UNIÓN EUROPEA: EMA GUÍA DE BIOEQUIVALENCIA PARA LA INDUSTRIA DE LOS AÑOS: 2000, 2006, 2008 (18, 19, 20, 21)</b>
<b>GENERALIDADES</b>	
<b>SUJETOS</b>	<p><b>Voluntarios sanos:</b> 18-55 años, ambos sexos peso de acuerdo IMC. Preferiblemente no fumadores, si se incluyen identificar.</p> <p><b>N (Tamaño muestral): No &lt;12, o justificar.</b></p> <p>En algunos casos pueden incluir pacientes, justificando. Laboratorio clínico y examen médico.</p>
<b>DEFINICIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Alternativas Farmacéuticas, Equivalencia Farmacéutica, Productos Esenciales Similares, Equivalencia terapéutica.</li> </ul>
<b>DISEÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tipo de Diseño:</b> Cruzado, única dosis, en ayunas, considerar “paralelo” en caso de drogas de <math>V\frac{1}{2}</math> larga y “replicados” para drogas de alta variabilidad.</li> <li><b>Período de lavado: adecuado.</b> Alrededor de 3 <math>t\frac{1}{2}</math>.</li> </ul>
<b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La dosis debe ser tomada con un volumen de 150 ml de agua.</li> <li>Estandarización de dieta, líquidos, postura y ejercicio.</li> </ul>
<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<p>Recomienda: Se determine el tiempo cero y por lo menos dos muestras cuantificables antes del <math>C_{max}</math> y lo previsto en <math>t_{max}</math>. Debe contener la curva de concentración plasmática en tiempo suficiente para proporcionar una estimación fiable del grado de exposición que se logra si <math>AUC_{0-t}</math> es al menos el 80% del <math>AUC_{0-\infty}</math>. Al menos de tres a cuatro muestras se requieran durante el registro de terminales de fase lineal con el fin de estimar de forma confiable el terminal de la constante de velocidad constante (en la estimación de <math>AUC_{0-\infty}</math> y <math>C_{last}</math>).</p>
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Debe garantizar la aceptabilidad de los resultados y la fiabilidad de los resultados de los análisis son: (1) la estabilidad de las soluciones madre y del analito (s) en la matriz biológica en el procesamiento las condiciones y durante todo el período de almacenamiento, (2) especificidad; (3) precisión; (4) de precisión (5) límite de la cuantificación y (6) la función de respuesta.</li> <li>Indica cómo se determinará la especificidad y precisión en la etapa pre analítica y la analítica, recomienda la validación de los procesos analíticos mediante los SOP.</li> </ul>

<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>C_{\max}</math>, <math>T_{\max}</math>, <math>A_{et}</math>, <math>A_{e\infty}</math>.</li> <li>• Información adicional: <math>T_{1/2}</math> y TMR</li> </ul>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANOVA para <math>T_{\max}</math> y <math>\lambda</math>.</li> <li>• ANOVA con datos transformados logarítmicamente para <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, y <math>C_{\max}</math>.</li> </ul>
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El intervalo de confianza del 90% para la ratio de la prueba de referencia y los productos deben estar contenidos dentro del intervalo de aceptación de 80-125%. Los intervalos de confianza debe ser presentado a dos decimales. Para estar dentro del intervalo de aceptación el límite inferior debe ser <math>\geq 80,00</math> y el límite superior debe ser <math>\leq 125,00</math>.</li> <li>• La bioequivalencia en <math>AUC_{\tau}</math> estado estacionario, la <math>C_{\max}</math>, <math>ss</math>, y <math>C_{\min}</math>, <math>ss</math> deben ser analizados mediante el intervalo de aceptación CI 90%. En los casos específicos de productos con un estrecho rango terapéutico, el intervalo de aceptación puede tener que ser más estrictos (véase la sección 4.1.9). Por otra parte, para las drogas muy variable el intervalo de aceptación de la <math>C_{\max}</math> en determinados casos puede ser ampliado (ver sección 4.1.10). Relación AUC el IC 90% entre 0,80-1,25 (en drogas de ITE el IC puede ajustarse). Relación <math>C_{\max}</math> el IC 90% 0,80-1,25(en drogas de ITE el IC puede ajustarse).</li> <li>• Un IC mayor puede aceptarse (Ej. 0,75-1,33) justificando.</li> <li>• El <math>T_{\max}</math> sólo es relevante en drogas de liberación rápida.</li> </ul>
<b>CASOS ESPECIALES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drogas de alta variabilidad es posible realizar estudios en estado estacionario para disminuir la variabilidad y estudios replicados.</li> <li>• De acuerdo a normas de la Unión Europea, serán excepción a los estudios <i>in-vitro</i> cuando se haya demostrado una aceptable correlación entre la tasa de disolución <i>in-vitro</i>, y la tasa de disolución <i>in-vitro</i> del nuevo medicamento sea equivalente a la del medicamento ya autorizado, en las mismas condiciones de prueba utilizadas para establecer la correlación.</li> </ul>



<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	<p>El uso de métodos de análisis bio-aquiral es posible cuando se demuestra que ambos enantiómeros presentan al menos una de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La misma farmacocinética y farmacodinamia ó el coeficiente de concentración de los enantiómeros no se modifica por un cambio en la tasa de absorción.</li> </ul> <p>Si un enantiómero es farmacológicamente activo y el otro está inactivo o tiene una baja contribución a la actividad, es suficiente para demostrar la bioequivalencia del enantiómero activo.</p> <p>Si los dos enantiómeros contribuyen significativamente a la actividad, habrá que demostrar la bioequivalencia de ambos enantiómeros.</p> <p>El uso de métodos analíticos bio-aquiral es posible cuando ambos productos contienen el mismo enantiómero aislado y no hay otras metabolitos de conversión en vivo.</p>
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suficiente número de todas las muestras del producto de investigación por guardarlas al menos 1 año luego de completado el estudio.</li> </ul>

**Tabla Nº 2.** Análisis de las guías de biodisponibilidad y bioequivalencia en países latinoamericanos.

	<b>a. ARGENTINA.</b> GUÍA DE BIOEQUIVALENCIA PARA LA INDUSTRIA DEL 2005 AL 2008. (22)
<b>GENERALIDADES</b>	<p>Objetivo, Mejorar la calidad de los medicamentos, cualitativamente y cuantitativamente a través de los ensayos de bioequivalencia en seres humanos.</p> <p>Abordar la problemática de la bioequivalencia teniendo en cuenta el concepto de Riesgo Sanitario (alto, intermedio y bajo).</p> <p>De acuerdo a ello, debe tenerse en cuenta que el riesgo sanitario alto, es la probabilidad de que aparezcan complicaciones de la enfermedad, amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona, y/o reacciones adversas graves (OMS), cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica (cociente entre concentración máxima no tóxica y concentración mínima efectiva).</p>
<b>DEFINICIONES</b>	Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Medicamento Genérico, Intercambiabilidad, Riesgo Sanitario, Producto de referencia, Producto problema.



<b>SUJETOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voluntarios sanos de ambos sexos, entre 18 a 55 años de edad y de peso acorde a los rangos aceptados.</li> <li>- No deben tener antecedentes de abuso de drogas o alcohol o ser no-fumadores.</li> <li>- Se establecerán criterios de inclusión/exclusión, de acuerdo a las características de los productos en estudio. Se confeccionaran historias clínicas detalladas, las cuales incluirán: exámenes físicos y de laboratorio.</li> <li>- Si el estudio fuera realizado en pacientes, esta alternativa deberá ser justificada. Los pacientes serán monitoreados durante y con posterioridad al desarrollo del estudio, con el objeto de tomar las medidas adecuadas en caso de aparición de reacciones adversas, toxicidad o alguna enfermedad incurrente.</li> <li>- Tamaño de la muestra: de 18 a 24 voluntarios sanos y en ningún caso menor de 12.</li> <li>- El número de sujetos participantes deberá ser justificado.</li> </ul>
<b>DISEÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El diseño cruzado, a menos que un diseño paralelo o de otro tipo resulte más apropiado, el cual deberá justificarse.</li> <li>- Dosis única del producto problema y de referencia.</li> <li>- Dosis múltiples del producto problema y de referencia: en determinadas circunstancias, la comparación del producto problema y de referencia requerirá la administración repetida de los mismos, con el objeto de obtener niveles estacionarios del principio activo en el organismo.</li> </ul> <p><u>Condiciones para la realización de ensayos de bioequivalencia con dosis múltiple en medicamentos con riesgo sanitario significativo</u></p> <p>Se requerirá un estudio empleado dosis múltiples cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Existan diferencias en la velocidad de absorción pero no en la cantidad absorbida.</li> <li>* Haya una excesiva variabilidad en la biodisponibilidad entre sujetos.</li> <li>* La concentración del principio activo o sus metabolitos en sangre resultante de la administración de una única dosis se encuentran por debajo de los límites de detección del método analítico.</li> <li>* El producto problema es una forma de liberación controlada.</li> <li>* Farmacocinética dosis o tiempo-dependiente.</li> </ul>

<b>DISEÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diseño experimental</li> <li>* Será realizado en voluntarios sanos que recibirán dosis múltiples tanto del producto problema como de referencia.</li> <li>* El producto problema y de referencia deberá ser administrado a sujetos en ayunas, a menos que otro método pueda ser más apropiado, el cual deberá justificarse.</li> <li>* El producto problema y de referencia deberá ser administrado de acuerdo a las recomendaciones usuales de posología.</li> <li>* El diseño será cruzado, a menos que un diseño paralelo o de otro tipo resulte más apropiado por razones científicas válidas y deberá prever un periodo adecuado de eliminación de la droga si las condiciones de equilibrio no se alcanzan.</li> <li>* A menos que otras razones lo justifiquen, el período de muestreo plasmático o sanguíneo deberá ser determinado durante:             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Por lo menos cinco veces la vida media del principio activo o su metabolito en sangre o en orina.</li> <li>b) Por lo menos cinco veces la vida media de desaparición del efecto farmacológico agudo.</li> </ul> </li> <li>* Para el ensayo de dosis múltiple; las muestras de sangre y orina, cuando la comparación entre la droga problema y de referencia se base en curvas de concentración sanguínea o en curvas acumulativas de excreción urinaria en función del tiempo en estado de equilibrio, las muestras de sangre u orina deberán ser tomadas con la frecuencia durante dos o más días consecutivos, para definir adecuadamente la concentración plástica o urinaria máxima y mínima en equilibrio.</li> <li>* Para el efecto farmacológico agudo: Cuando la comparación entre la droga problema y de referencia se base en la determinación de una curva efecto-tiempo, las mediciones de dicho efecto serán lo suficientemente frecuentes para demostrar un efecto máximo y ausencia de diferencias significativas entre ambos productos.</li> </ul>
<b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De acuerdo al protocolo se estandarizarán las condiciones de internamiento, alimentación y tiempo de colección de las muestras.</li> </ul>

<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<p>A menos que otras razones lo justifiquen, el período de toma de muestras deberá ser determinado durante:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1°. por lo menos tres veces la vida media del principio activo o su metabolito en sangre o en orina.</li> <li>2°. por lo menos tres veces la vida media de desaparición del efecto farmacológico agudo.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Según la muestra experimental: <ol style="list-style-type: none"> <li>1°. Sangre * la colección de las muestras sanguíneas será realizada con la suficiente frecuencia para permitir la determinación de la concentración máxima, el área bajo la curva por un periodo de tiempo de por lo menos tres veces la vida media del principio activo o su metabolito.</li> <li>2°. Orina: Cuando la comparación del producto problema y de referencia se basa en la determinación de una curva acumulativa de excreción urinaria en función del tiempo, la colección de las muestras de orina deberá realizarse con la suficiente frecuencia, para permitir la determinación de la velocidad y cantidad excretada de la droga o sus metabolismos.</li> </ol> </li> <li>- Según la forma farmacéutica, en un estudio en que se comparen las formas orales del producto problema y de referencia, la periodicidad de la colección de las muestras debe ser idéntica.</li> </ul>
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los métodos analíticos usados para determinar el principio activo y/o sus productos de biotransformación en plasma, suero, sangre u orina u otro fluido biológico deberán cumplimentar los requerimientos de especificidad, sensibilidad, precisión y seguridad.</li> <li>- Se deberán informar los resultados de los ensayos de estabilidad del principio activo y/o de su producto de biotransformación en la muestra experimental.</li> </ul>
<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) Las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del producto de referencia y la forma farmacéutica a utilizar en el ensayo y del producto problema, si las hubiera.</li> <li>b) La composición cuali-cuantitativamente del producto problema. El contenido de droga activa del producto problema con respecto al producto de referencia no debe diferir en más de un 5%. Si ello ocurriera, esta diferencia debe ser tomada en cuenta en el cálculo de los datos de biodisponibilidad, para facilitar la comparación de ambos productos farmacéuticos.</li> </ol>

<p><b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b></p>	<p>c) Los test de disolución in Vitro, comparativos entre el lote del producto de referencia y problema que serán utilizados en el ensayo, o el test in Vitro que corresponda según la forma farmacéutica a utilizar durante el ensayo.</p> <p>d) Drogas: Productos de referencia y en estudio: nombre aprobado. Nombre comercial. Fabricante. Forma farmacéutica. Dosis. Número de lote. Provisión, almacenamiento y dispensación. Acondicionamiento, etiquetado y aleatorización.</p> <p>e) Identificación de los productos de referencia y en estudio: Los productos farmacéuticos que se utilicen en el estudio de equivalencia en humanos deben ser idénticos a los que se proyectan comercializar. Por esta razón, no solo la composición y características de calidad (incluyendo estabilidad) sino también los métodos de elaboración deben ser los que se van a utilizar de rutina en la futura producción. Las muestras deberían ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no sea factible pueden utilizarse lotes pilotos o de pequeña escala, siempre que no sean menores a un décimo (1/10) del tamaño del lote industrial proyectado.</p> <p>f) Reserva de muestras: se debe guardar cantidad suficiente de cada lote bajo condiciones de almacenamiento o apropiadas de los productos farmacéuticos utilizados de los estudios de equivalencia en seres humanos, así como sus protocolos de análisis y características. Estas muestras podrán ser requeridas por las autoridades en caso de ser necesario.</p>
<p><b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Serán aceptados procedimientos estadísticos que no excedan el nivel de significancia del 5% y entre ellos aquellos con el menor riesgo de rechazar erróneamente equivalencia. Podrán ser usados métodos paramétricos o no paramétricos según corresponda.</li> </ul>
<p><b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>ABC_x/ABC_r</math>: el intervalo de confianza 90% de la razón entre ambas ABC deberá estar contenido dentro de rango de bioequivalencia de 0.8-1.25.</li> <li>- <math>Cmax_x/Cmax_r</math>: Debido a la variabilidad de este parámetro los rangos serán más amplios que para la razón ABC, la elección del rango deberá ser justificada. El cálculo de cualquier otra variable utilizada para declarar dos productos bioequivalentes deberá ser justificada.</li> </ul>

<b>CASOS ESPECIALES</b>	<p>Las especialidades medicinales que no requieren estudios de equivalencia son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Especialidades medicinales que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutáneo intratecal) como soluciones acuosas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones y esencialmente los mismos excipientes de concentraciones equivalentes.</li> <li>b) Especialidades medicinales constituidas por soluciones para uso oral que contengan idénticos principios activos en la misma concentración.</li> <li>c) Gases medicinales.</li> <li>d) Especialidades medicinales constituidas por polvos o granulados para ser reconstituidos como solución satisfaga los criterios a y b.</li> <li>e) Especialidades medicinales óticas u oftálmicas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.</li> <li>f) Especialidades medicinales de aplicación tópica, dérmica o mucosa sin efecto terapéutico sistémico, que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones y esencialmente los mismo excipientes.</li> <li>g) Especialidades medicinales inhalables o aerosoles nasales en soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones por unidad de dosis de administración.</li> <li>h) Especialidades medicinales de administración oral, cuyos principios activos no necesitan ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica.</li> </ul>
<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	<p>Sin información oficial disponible.</p>
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	<p>Sin información oficial disponible.</p>

<p><b>REQUIEREN ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA IN-VIVO E IN-VITRO</b></p>	<p>Requieren estudios de equivalencia <i>in-vitro</i> e in-vivo (de bioequivalencia, farmacodinámico o ensayo clínico controlado). Para los medicamentos con riesgo sanitario significativo se procederá a la realización de estudios <i>in-vitro</i> en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formas farmacéuticas de liberación modificada: controlada, sostenida, programada, etc.</li> <li>- Sistemas terapéuticos.</li> <li>- Formas farmacéuticas de liberación simple que contengan principios activos que reúnan una o más de las siguientes características.</li> <li>- Propiedades fisicoquímicas desfavorables:             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Escasa solubilidad en agua</li> <li>b) Variación cristalográfica meta estable</li> <li>c) Baja humectabilidad.</li> </ul> </li> <li>- Características farmacocinéticas:             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Farmacocinética No Lineal en todo el rango terapéutico (de orden 0, no proporcional o dosis dependiente).</li> <li>b) Escasa tasa de absorción (menor del 30%).</li> <li>c) Estrecha ventana terapéutica: definiéndose la misma como:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• El cociente entre la Dosis letal media (DL50) y la Dosis eficaz media (DE50), es menor de 2.</li> <li>• El cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración eficaz mínima es menor de 2.</li> <li>• El uso eficaz y seguro de las especialidades que contienen la droga en cuestión, requiere cuidadosamente dosificación y monitoreo del paciente.</li> <li>• Elevado metabolismo del primer pasaje hepático (mayor del 70%).</li> <li>• Características farmacodinámicas:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Curva dosis-respuesta “empinada” (es decir, pequeños cambios en la dosis determinan importantes variaciones en los efectos).</li> <li>b) Estrecho margen de seguridad (cociente DL50/DE50 menor a 2).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Características Clínicas             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia clínica de problemas relacionados con la biodisponibilidad.</li> </ul> </li> </ul>
---	---

<b>REQUIEREN SÓLO ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA IN-VITRO</b>	<p>Requieren solamente estudios de equivalencia <i>In-vitro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprimidos de liberación simple.</li> <li>- Cápsulas de liberación simple.</li> <li>- Diferentes concentraciones de un producto cuando:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma.</li> <li>b) La relación principio activo-excipiente, para las diferentes concentraciones, es esencialmente la misma o para concentraciones bajas la relación entre los excipientes es la misma.</li> <li>c) Se ha realizado un estudio apropiado de equivalencia para al menos una de las concentraciones de la formulación (usualmente la concentración mayor, a menos que se haya elegido la concentración menor por razones de seguridad).</li> <li>d) En el caso que la disponibilidad sistémica, haya demostrado una farmacocinética lineal dentro del rango terapéutico.</li> </ol> </li> </ul>
<b>BIOEXENCIONES</b>	<p>No todos los medicamentos deben ser sometidos a estudios de bioequivalencia, de esta manera en el 2000 la FDA publicó el documento “Dispensa de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas orales sólidas de liberación inmediata”, estas dispensas o excepciones se basan en la “Clasificación Biofarmacéutica”, que estratifica a los principios activos en las siguientes cuatro categorías de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad (absorción):</p> <p>Clase 1: alta solubilidad y alta permeabilidad.          Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad.          Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad.          Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad.</p> <p>Anexo 1 de la Disposición ANMAT N° 3185/99: Demostración de equivalencia terapéutica entre medicamentos con riesgo sanitario significativo.</p> <p>Una vez cumplidas las Buenas Prácticas de Manufactura y control de calidad, para la demostración de equivalencia terapéutica los métodos y muestras experimentales considerados por orden decreciente de seguridad, sensibilidad y reproducibilidad son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios de bioequivalencia (estudios farmacocinéticos).</li> <li>- Determinación de la concentración del principio activo o sus metabolitos en sangre total, plasma, suero o en otro fluido biológico del tiempo 0.</li> <li>- Determinación de la excreción urinaria del principio activo o sus metabolitos en función del tiempo.</li> </ul>

	<b>b. BOLIVIA</b> (23) GUÍA DE BIOEQUIVALENCIA PARA LA INDUSTRIA Sin información disponible.
<b>GENERALIDADES</b>	Sin información oficial disponible.
<b>DEFINICIONES</b>	Sin información oficial disponible

	<b>c. BRASIL- ANVISA.</b> GUÍA DE BIOEQUIVALENCIA DEL 2003, 2006 al 2009 (24, 25, 26, 27).
<b>GENERALIDADES</b>	<p>RE N° 896, May 29, 2003</p> <p>Determinar la publicación de la guía para el ensayo de biodisponibilidad /bioequivalencia relativa.</p> <p>Para estudios de biodisponibilidad /bioequivalencia relativa deben observarse tres etapas: clínica, analítica y estadística.</p> <p>Para llevar a cabo la etapa clínica indica que la droga de estudio y la de referencia deben de ser equivalentes farmacéuticos y entre ellos no debe existir una diferencia del 5%.</p> <p>El protocolo de investigación deberá ser aprobado por un comité de ética.</p> <p>El proyecto de investigación, el protocolo experimental y el término de consentimiento libre e informado debe ser sometido a un Comité de Ética en Investigación acreditado por el Comité Nacional de Ética en Investigación (CONEP) del Consejo Nacional de Salud / Ministerio de Salud (CNS / MS ). El título del proyecto debe incluir el nombre del fármaco, la dosis por unidad, la forma farmacéutica y el nombre de los fabricantes de la prueba y los productos de referencia de drogas. Este título también se debe incluir en el protocolo experimental, en el término de consentimiento libre e informado, así como en el informe preparado por el Comité de Ética en Investigación.</p>
<b>DEFINICIONES</b>	Bioequivalencia, biodisponibilidad, medicamento genérico, medicamento innovador, intercambiabilidad.
<b>SUJETOS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El número de voluntarios sanos se calculara a través del coeficiente de variación y del poder del ensayo, y el numero no debe ser menor de 12 voluntarios.</li> <li>2. De acuerdo a la droga en estudio los voluntarios deben tener edades entre 18 y 50 años y ser capaces de dar su consentimiento voluntario informado, hombre y/o mujeres deberán ser distribuidos en forma homogénea y aleatorizada.</li> </ol>



<b>SUJETOS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. El peso de los voluntarios deben estar entre el límite del <math>\pm 15\%</math> del peso considerado normal de mujeres y varones (IMC).</li> <li>4. No deben presentar historial de ser fumadores y alcohólicos (si se les incluye en el estudio con previa justificación científica).</li> <li>5. En ensayos con drogas citotóxicas se deberá evaluar en pacientes que padecen la enfermedad propia para la droga, con previa autorización voluntaria o la de su representante legal en caso de incapacidad del paciente.</li> </ol>
<b>DISEÑO</b>	<p>Estudio abierto, aleatorizado y cruzado. En dos periodos y en paralelo; con una dosis única del principio activo en estudio.</p> <p>En estudios con dosis múltiples (no son generalmente recomendados), se utilizarán en casos que sean admisibles la reducción de la variabilidad interindividual en el proceso de absorción de la droga.</p>
<b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La dosis debe ser tomada con un volumen de 200ml de agua.</li> <li>2. Los sujetos en estudio deben estar en ayunas.</li> <li>3. Estandarización dieta, alcohol, ejercicio.</li> <li>4. Señala hacer otro estudio con alimentos si se menciona en el prospecto que el mismo interfiere en la absorción del fármaco.</li> <li>5. El intervalo de tiempo entre periodos deben ser mayor de 7 vidas medias de eliminación del metabolito.</li> <li>6. Se debe documentar todos los efectos adversos que pudieran ocurrir durante el ensayo.</li> <li>7. El voluntario sano deberá estar tratado cumpliéndose las Buenas Prácticas Clínica.</li> </ol>
<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Las muestras sanguíneas deben colectarse en un tiempo mayor de 3 a 5 vidas de eliminación de la droga o metabolitos.</li> <li>2. En los casos en que es necesario para el transporte de las muestras biológicas (plasma, suero u orina) el procedimiento de buenas prácticas de laboratorio deben ser seguidas con el fin de preservar las características del material a ser analizado. Uso adecuado de embalaje (certificados) para la conservación y el transporte. La temperatura de la muestra biológica deberá registrarse con un dispositivo calibrado para asegurar el mantenimiento de la estabilidad durante el período de transporte.</li> </ol>

<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<p>El análisis de las muestras pueden ser llevadas a cabo en las siguientes condiciones: sin réplica, por duplicado o triplicado. Para el análisis de las muestras por duplicado o triplicado, los criterios de aceptación de los resultados deben ser descritos en la SOP (Procedimiento Operativo Estandarizado). Todas las determinaciones con valores inferiores al límite de cuantificación (QL), debe ser considerada igual a cero para los cálculos estadísticos.</p>
<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	<p>Para los parámetros farmacocinéticos se obtienen de la concentración sanguínea de las curvas de la droga en función del tiempo, analizados estadísticamente para la determinación de la bioequivalencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El área bajo la Curva (ABC) en función del tiempo, calculado según el método de los trapecios, empezar a un tiempo <math>t</math> cero (<math>ASC_0-t</math>), donde <math>t</math> es el tiempo en relación con la última concentración determina a través de la experimentación.</li> <li>- El ABC de la concentración del analito en sangre en función del tiempo, calculado a partir de hora cero a un tiempo infinito (<math>ABC_{0-inf}</math>), donde <math>ABC_{0-inf} = ABC_{0-t} + C_t / I_z</math>, donde <math>C_t</math> es la última concentración del fármaco determinado a través de la experimentación y el <math>I_z</math> es la constante de eliminación de la etapa terminal. El <math>ABC_{0-T}</math> debe ser igual o superior al 80% de la <math>ABC_{0-INF}</math>, salvo en los casos donde se utiliza la ABC trunca.</li> <li>- El pico de concentración máxima (<math>C_{max}</math>) de la droga y / o metabolito y el tiempo para alcanzar este pico (<math>T_{max}</math>) deben ser obtenidos directamente, sin interpolación de los valores.</li> <li>- <math>C_{max}</math> e <math>T_{max}</math>, obtenidos sin interpolación de los datos, la concentración de fármaco mínima (<math>C_{min}</math>), determinado al final de cada intervalo de la dosis en el estado de equilibrio.</li> </ul>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomienda los parámetros: <math>C_{max}</math>, <math>ABC_{(0-t)}</math> se transformen en logaritmo natural, ya que, en general, la distribución de los datos transformados se acerca más a una distribución normal con respecto a los datos no transformados.</li> <li>- Un análisis de varianza (ANOVA) debe ser utilizado en los parámetros farmacocinéticos de ABC y la <math>C_{max}</math> usando modelos lineales generalizados.</li> </ul>

<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El intervalo de confianza del 90% para la diferencia significativa se debe basar en la media de los mínimos cuadrados. El antilogaritmo de la fiabilidad de los límites obtenidos constituyen el intervalo de confianza del 90% para la razón de la media geométrica entre la prueba y los productos de referencia.</li> </ul> <p>Parámetros farmacocinéticos: Ratio de <math>ABC_{(0-t)}_{test} / ABC_{(0-t)}_{referencia}</math>; <math>C_{max, test} / C_{max, referencia}</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>T_{max}</math> se analiza como la diferencia individual: medicamento de prueba (-) medicamento de referencia, la construcción de un IC del 90%, utilizando la prueba no paramétrica</li> </ul>
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dos productos se consideran bioequivalentes cuando en el IC del 90% para las siguientes proporciones: <math>ABC_{0-t, prueba} / ASC_{0-t, ref.}</math> y <math>C_{max, de prueba} / ref C_{max}</math> entre los medios de los parámetros farmacocinéticos de ensayo y de referencia están entre 80 y 125%. Otros límites de la IC del 90% para <math>C_{max}</math>, previamente establecidos en el protocolo, podrán ser admitidos con justificaciones científicas. Cuando sea clínicamente relevante, el <math>T_{max}</math> se también deben considerarse;</li> <li>- La exclusión de más del 5% de los sujetos del estudio o la falta de más del 10% de los valores de concentración sanguínea de la droga debido a la administración de cada medicamento producto no será aceptado.</li> </ul>
<b>CASOS ESPECIALES</b>	<p>Para la presentación de los medicamentos de estrecho rango terapéutico tales como carbamazepina, ácido valproico, clindamicina y otros, un IC del 95% debe ser aprobado y los parámetros de <math>ASC_{0-t}</math>, <math>C_{max}</math> y <math>T_{max}</math> deben ser empleados en la evaluación de la bioequivalencia.</p>
<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	<p>Sin información oficial disponible.</p>
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	<p>Sin información oficial disponible.</p>
<b>CASOS ESPECIALES</b>	<p>En el caso en que la droga de estudio presente un periodo de eliminación muy prolongado (de más de 24 horas), una alternativa puede ser un esquema de recolección hasta las 72 horas, permitiendo la determinación del área bajo la curva truncada <math>ASC_{0-72}</math>, o un estudio paralelo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De acuerdo a la farmacocinética de la droga en estudio donde se haya comprobado la absorción con alimentos el diseño deberá realizarse contemplando esta interacción.</li> </ul>

	<b>d. COLOMBIA-INVIMA. GUÍA DE BIOEQUIVALENCIA CON RESOLUCIÓN 1400 DEL 24/08/2001 AL 2005 (28).</b>
<b>GENERALIDADES</b>	<p>Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos-Decreto 677 de 1995.</p> <p>El Decreto-Ley 1152 de 1999 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995.</p> <p>El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), cuyo objeto es la ejecución de las políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad del productos en los que se incluyen los medicamentos; Que el literal ñ) del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 exige a los interesados dentro del trámite de registros sanitarios de medicamentos la presentación de los resultados de los estudios de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia; Que es necesario establecer criterios, requisitos y procedimientos para la obtención de estos resultados; así mismo, adoptar la guía práctica puesta a consideración de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora y recomendada a la Dirección General del INVIMA para su adopción con el fin de facilitar a la industria farmacéutica su cumplimiento.</p>
<b>DEFINICIONES</b>	Medicamento genérico, Medicamento de marca, Intercambiabilidad, Medicamento innovador.
<b>ESTUDIOS IN-VIVO</b>	<p>Además de los medicamentos contemplados, se exigirá Bioequivalencia “in vivo” a los siguientes grupos farmacológicos:</p> <p>a) Anticonvulsivantes; b) Inmunosupresores; c) Medicamentos definidos por el INVIMA cuando lo considere pertinente por sus características de alto riesgo, tales como , toxicidad, margen terapéutico estrecho y comportamiento farmacocinético, previo concepto y sustentación científica de la Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos.</p>
<b>SUJETOS</b>	Sin información oficial disponible.
<b>DISEÑO</b>	Sin información oficial disponible.
<b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b>	Sin información oficial disponible.
<b>TOMA DE MUESTRA</b>	Sin información oficial disponible.
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	Sin información oficial disponible.

<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	Sin información oficial disponible.
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	Sin información oficial disponible.
<b>CASOS ESPECIALES</b>	Sin información oficial disponible.
<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	Sin información oficial disponible.
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	Sin información oficial disponible.
<b>MEDICAMENTOS PARA BIOEQUIVALENCIA</b>	a) Antineoplásicos; b) Anticoagulantes; c) Anti arrítmicos; d) Anticonvulsivantes; e) Anti parkinsonianos; f) digitálicos; g) Inmunosupresores; h) Teofilina y sus Sales; i) Antirretrovirales; l) Medicamentos definidos por el INVIMA cuando lo considere pertinente por sus características de alto riesgo, tales como, toxicidad, margen terapéutico estrecho y comportamiento farmacocinético previo concepto y sustentación científica de la Comisión Revisora de la Sala Especializada de Medicamentos.

	<b>e. CHILE- instituto de salud PÚBLICA–ISP. GUÍA DE BIOEQUIVALENCIA DEL 2002 AL 2006 (29, 30).</b>
	<p><b>GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA CON PRODUCTO DE REFERENCIA (R) PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.</b></p> <p>Artículo 41 del Decreto Supremo N 1876 de 1995 la aprobación del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, para que los medicamentos sean comercializados con requisitos de calidad, en términos de eficacia y seguridad y de equivalencia terapéutica para garantizar la intercambiabilidad de acuerdo a su política de medicamentos. Norma Reglamentaria Oficio N° 10.522 de 26 de octubre de 2005, el Instituto de Salud Pública de Chile propuso al Ministerio de Salud, para su aprobación, una nómina consensuada con personeros de la industria farmacéutica, de 16 principios activos, contenidos en productos farmacéuticos, que deberán realizar estudios de biodisponibilidad comparativos “<i>in vivo</i>” para demostrar su equivalencia terapéutica.</p>

	<p>Generándose la publicación de la <b>Guía Técnica G-BIOF 01</b> en Santiago el 2007.</p> <p>Objetivos: Establecer los requisitos para el estudio de la equivalencia terapéutica de productos farmacéuticos en Chile, a través de estudios cuyas bases científicas estén avaladas internacionalmente por organismos regulatorios.</p>
<b>DEFINICIONES</b>	Biodisponibilidad, Bioequivalencia, equivalencia terapéutica
<b>SUJETOS</b>	<p>Características de los sujetos: debe ser homogénea como sea posible, se deben establecer claramente los criterios de inclusión y exclusión y se debe tener en detalle: edad de 21 a 55 años, sexo (debe incluirse mujeres y varones en proporciones iguales en cada grupo), estado de salud (debe de establecerse por criterios de inclusión y ser evaluados clínicamente, el responsable del estudio debe asegurarse que las mujeres no se encuentren embarazadas debiendo tomar el test previo a la toma del medicamento en cada etapa del estudio), el peso en relación a su estatura debe oscilar entre los rangos de la normalidad expresados como IMC de 19 a 27.</p> <p>Número de sujetos, como mínimo 12 sujetos voluntarios sanos y ser capaces de firmar el consentimiento informado.</p> <p>Calculo del numero de sujetos voluntarios:</p> $N > 15.68 * CV^2 / \Delta^2$ <p>CV = coeficiente de variación intraindividual.</p>
<b>DISEÑO</b>	<p>Diseño experimental: Cruzado, dosis única de Referencia (R ) o Test (T), aleatorizado, en dos periodos y en dos secuencias que permitan reducir la variabilidad dentro y entre sujetos, que proporcione in vivo las mediciones para evaluar la calidad exclusivamente del medicamento. El periodo de lavado debe ser lo suficiente para eliminar toda la dosis administrada del fármaco R o T en la primera parte del estudio. Por lo general suele ser de 7 días entre periodos, de ser mayor la vida media de eliminación del fármaco debe estimarse por este dato. La correcta selección del periodo de lavado debe estimarse a partir de la magnitud de la concentración de la predosis del fármaco y debiera ser menor del 5% de la Cmax.</p> <p>Estudio preliminar (Screening): En dos o más sujetos para facilitar la toma de decisiones en relación con la duración y la frecuencia de muestreo, número de muestras y factibilidad del método analítico.</p>

<b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b>	Estandarización de las condiciones experimentales: Postura y actividad física, Ingesta de alimentos, líquidos y otras sustancias. Retiro de sujetos, Monitoreo de la salud de los sujetos, Identificación de eventos adversos.
<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<p>Duración del muestreo</p> <p>En estudios de dosis única los muestreos se deben efectuar por un periodo de tiempo suficiente para determinar experimentalmente al menos el 80% del área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada al infinito.</p> <p>Frecuencia de la toma de muestras</p> <p>El esquema debe ser diseñado de tal manera que tanto la velocidad como la cuantía de la absorción puedan ser caracterizadas adecuadamente, se debe obtener un número suficiente de muestras como para definir la curva de concentración plasmática versus tiempo lo más correctamente posible, garantizando el cálculo adecuado de los parámetros cinéticos más relevantes; los fármacos que experimentan circulación enterohepática, por tanto presentan dos máximos en la curva, deben ser muestreados cuidadosamente con el fin de precisar ambos máximos.</p> <p>En un estudio en que se compara formas farmacéuticas orales, los tiempos de muestreo deben ser idénticos.</p> <p>En los que se compara una forma farmacéutica intravenosa y una oral los tiempos de muestreo deben ser aquellos que se necesiten para describir tanto la fase de disposición de la forma intravenosa como la fase de absorción y disposición de la forma oral.</p> <p>Se debe tomar los tiempos de muestreo espaciados para poder estimar correctamente: Concentración máxima de fármaco o su metabolito en sangre (<math>C_{m\acute{a}x}</math>); el área Bajo la Curva de concentración-tiempo (ABC), hasta al menos el 80% del ABC conocida a finito; el tiempo al que se alcanza la concentración máxima (<math>T_{m\acute{a}x}</math>); la Constante de velocidad de disposición terminal del fármaco (<math>k_{12}</math>); en estudios multidosis tomar suficientes muestras de sangre para definir adecuadamente la concentración sanguínea pre-dosis, en dos o más días consecutivos, para establecer que se alcanzaron las condiciones de equilibrio; cuando se emplean las curvas de excreción urinaria-tiempo, acumulativas, se deben tomar suficientes muestras de orina para definir</p>



<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<p>la velocidad y cuantía de la excreción urinaria en tres o más días consecutivos para establecer que se alcanzaron las condiciones de equilibrio.</p> <p>Numero de muestras: Lo adecuado es coleccionar 12-18 muestras por sujeto, con un mínimo de 15 muestras.</p> <p>Fluido biológico a muestrea: Bajo condiciones normales la sangre es el fluido biológico, si las condiciones en sangre son demasiadas pequeñas y alrededor del 40% del fármaco se elimina por orina este es el líquido biológico a muestrear.</p>
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<p>Diseño del método analítico.- Se debe considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El componente a analizar, la bioequivalencia se realiza sobre las mediciones de la concentración del principio activo ó determinar algún metabolito presente, en una biotransformación se debe utilizar el metabolito de mayor concentración, la medición de la concentración de los productos de biotransformación se emplea esencialmente en el caso de prodrogas.</li> <li>- El fluido biológico: sangre, plasma o suero, si se utiliza excreción urinaria se debe correlacionar con las concentraciones plasmáticas del principio activo y el producto determinado debe presentar la fracción mayor de la dosis.</li> <li>- Rango de concentración del método, el intervalo de concentraciones dependerá de la dosis administrada, así como de las características cinéticas del fármaco en estudio, el método analítico debe ser capaz de determinar con exactitud y precisión.</li> <li>- Métodos validados y documentados para satisfacer los requisitos de especificidad, exactitud, sensibilidad, precisión, linealidad, y estabilidad.</li> <li>- Manipulación y tratamiento de las muestras biológicas, todas las muestras de fluidos biológicos se deben considerar potencialmente peligrosas/contagiosas y se debe manejar bajo las normativas de bioseguridad; las muestras deben ser identificadas y codificadas para mantener la confidencialidad. Se debe considerar: transporte, recepción y almacenamiento.</li> <li>- Registro de datos: documentación y muestras.</li> </ul>



<p><b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b></p>	<p>Parámetros farmacocinéticos:</p> <p>Los parámetros de utilidad para la toma de decisiones son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) y la concentración plasmática máxima (<math>C_{máx}</math>).</li> <li>- Los que dan cuenta de la velocidad de absorción, tales como el tiempo para alcanzar el pico de concentración máxima (<math>T_{máx}</math>), la constante de velocidad de absorción (<math>K_a</math>) y perfil de velocidad.</li> <li>- Parámetros farmacocinéticos en estudios en dosis únicas. Se debe calcular como mínimo para cada combinación sujeto-formulación: exposición temprana (exposición total, exposición máxima); otros parámetros (<math>T_{máx}</math>, Volumen de distribución (Vd), <math>t_{1/2}</math>, tiempo medio de residencia (MRT)).</li> </ul>
<p><b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b></p>	<p><b>Etapas estadísticas:</b></p> <p>Se utilizarán las siguientes pruebas estadísticas: análisis de varianza (aleatorización de las muestras, homogeneidad de varianzas, aditividad "linealidad" del modelo estadístico, Independencia y normalidad de los resultados).</p> <p>Transformación de los datos, Pruebas estadísticas, Aproximación no paramétrica, Fuentes de variabilidad, Bioequivalencia poblacional e individual.</p> <p><b>Criterios de Bioequivalencia:</b></p> <p><b>ABC</b>, promedio de fármacos que no poseen características farmacocinéticas y clínicas complejas, el intervalo de confianza de <b>90%</b> debe estar dentro de los límites de bioequivalencia de <b>80 a 125%</b>. Para la razón de las medias del ABC del producto en estudio respecto del producto de referencia; la construcción de tal intervalo de confianza es equivalente a la aplicación de la prueba de dos hipótesis monocaudales al 5% de nivel de significación, es decir la aplicación de esta prueba asegura que si dos productos verdaderamente difieren en más de lo que se permite por el criterio de bioequivalencia antes mencionado, no hay más de 5% de posibilidades de que ellos sean aprobados como equivalentes. Para fármacos con rango terapéutico particularmente estrecho se puede requerir que el rango de aceptación de ABC sea más pequeño, <b>usualmente 90-111% lo cual deberá ser justificado clínicamente.</b></p>

<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<p><math>C_{\text{máx}}</math>, el cociente entre <math>C_{\text{máx}}</math> del producto en estudio y <math>C_{\text{máx}}</math> del producto en referencia es una medida inherentemente más variable que el cociente entre las ABC. Para fármacos que no poseen características farmacocinéticas y clínicas complicadas el límite de bioequivalencia de <math>C_{\text{máx}}</math> es de 80 a 125%, se podría considerar uno más amplio tomando en cuenta sus consideraciones de seguridad y eficacia.</p> <p><math>T_{\text{máx}}</math>, pareciera ser un parámetro apropiado para establecer bioequivalencia, a menudo es difícil establecer exactamente la significancia de las diferencias, las que varían de un fármaco y otro. Es importante si hay un objetivo clínicamente relevante para una acción o liberación rápida o signos de relación con los efectos adversos. Para establecer bioequivalencia los resultados del estudio de bioequivalencia deben ser aceptables para más de un parámetro farmacocinético.</p>
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	Con un intervalo de confianza del 90%. Cmax, <b>80 a 125%</b> .ABC; 80 a 125%, Log de ABC, Cmax.
<b>CASOS ESPECIALES</b>	Sin información oficial disponible.
<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	Sin información oficial disponible.
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	Sin información oficial disponible.
<b>PRINCIPIOS ACTIVOS PARA ESTUDIOS COMPARATIVOS DE BIODISPONIBILIDAD IN VIVO.</b>	Carbamazepina, Fenitoina, Nifedipino, Tolbutamida, Ácido valproico, Litio Carbonato, Teofilina, Glibenclamida, Tamoxifeno, Metotrexato, Digoxina, Ciclosporina, Verapamilo, Espironolactona, Dinitrato de Isorbide, Etinilestradiol.
<b>LISTA DE PRINCIPIOS ACTIVOS PARA OPTAR LA BIOEXENCIÓN DE ESTUDIOS “IN VIVO”.</b>	Amilorida, Amoxicilina, Biperiden, Ciclofosfamida, Clomifeno, Clomipramida, Cloxacilina Sódica, Dexametasona, Diazepan, Dietilcarbamazina, Doxiciclina, Eritromicina, Fenoximetilpenicilina, Isoniazida, Levamizol, Levodopa, Levonorgestrel, Levotiroxina, Metoclopramida, Noretisterona, Pirazinamida, Prometazina, Propanolol, Quinina, Salbutamol, Benznidazol, Clorfenamida.
	<b>f. ECUADOR</b>
	Sin información Oficial disponible de la Guía

	<b>g. MÉXICO-SECRETARÍA DE SALUD. GUÍA DE BIOEQUIVALENCIA DE 1998 (31).</b>
<b>GENERALIDADES</b>	<p>NORMA OFICIAL MEXICANA DE EMERGENCIA NOM-EM-003-SSA1-1998, MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES. CRITERIOS Y REQUISITOS DE LAS PRUEBAS PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD Y REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS. - 25/09/1998, revisada en el 2008.</p> <p>Objetivo: Establecer los criterios y requisitos que se deberán observar en la realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos, así como los requisitos a que se deberán sujetar los establecimientos que lleven a cabo dichas pruebas.</p>
<b>DEFINICIONES</b>	<p>Biodisponibilidad, bioequivalencia; compuesto a analizar; corrida analítica; curva de calibración; equivalentes farmacéuticos; equivalentes terapéuticos; especificidad; estabilidad; intervalo de trabajo; límite de cuantificación; límite de detección; medicamento innovador; medicamento de prueba; medicamento genérico intercambiable; muestras control; perfil de disolución; protocolo; prueba de disolución; reproducibilidad; sustancia de referencia; validación.</p>
<b>PROTOCOLO de BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada protocolo de un estudio clínico, ya sea con voluntarios o con pacientes, debe cumplir con lo señalado en la ley general de salud y en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.</li> <li>• Deberá ser revisado y aprobado por el coordinador general o investigador principal, previo sometimiento a los comités respectivos.</li> <li>• Se someterá a un comité de investigación que podrá estar formado por investigadores de las diferentes instituciones que realizan estudios de farmacocinética, conforme a lo dispuesto en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.</li> <li>• Debe estar aprobado por un comité de ética.</li> </ul>
<b>SUJETOS</b>	<p>Selección de los voluntarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deben ser personas sanas tanto del sexo masculino como femenino. en algunos casos, cuando esté bien documentada la existencia de diferencias sexuales, se podrá trabajar con voluntarios de un solo sexo.</li> <li>• Tener edades entre 18 y 50 años, con un peso no mayor del 10% del ideal.</li> </ul>

<p><b>SUJETOS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrado por medio de la revisión clínica, por los exámenes de laboratorio (examen general de orina, química sanguínea, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, VIH, pruebas de hepatitis, VDRL) y algunos de gabinete (RX de tórax y EKG).</li> <li>• Las pruebas serán realizadas en laboratorios clínicos acreditados y certificados.</li> <li>• Los sujetos no deben abusar del alcohol, del café, del tabaco o de las bebidas de cola. no deben usar drogas ni estar bajo la administración de medicamentos concomitantes. en los casos de polimorfismo genético en depuración (aclaramiento), es conveniente tenerlo en cuenta al momento de la selección de los voluntarios de alta depuración.</li> <li>• En algunos casos, el carácter toxico de la sustancia activa estudiada puede indicar que solamente se puede estudiar en pacientes, siempre con las precauciones adecuadas y bajo la supervisión oportuna. en ese caso, se tendrá que justificar esta opción.</li> <li>• En caso de existir una relación de subordinación entre los voluntarios y los investigadores, se deberá atender a lo dispuesto en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y demás disposiciones aplicables.</li> <li>• Deberán firmar una carta de aceptación para participar en el estudio (carta de consentimiento informado). Donde se explicara los procedimientos en el estudio.</li> <li>• Serán remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio. se sugiere incrementar la cuota en caso de que el tiempo del estudio sea superior a 24 horas o los procedimientos a realizar durante el estudio sean numerosos o invasivos.</li> </ul>
<p><b>DISEÑO</b></p>	<p>Diseño experimental:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño cruzado para reducir la variabilidad. pueden elegirse otros diseños, pero su empleo debe justificarse en el protocolo y en el informe sobre el estudio.</li> <li>• De asignación aleatoria, separadas por periodos suficientemente largos para eliminar la dosis anterior antes de administrar la siguiente (periodo de lavado). el periodo de lavado debe ser por lo menos de siete vidas medias del compuesto bajo estudio.</li> <li>• Dosis única, pero en las siguientes situaciones será necesario llevar a cabo estudios con dosis múltiples, en los que se alcance y mantenga un nivel estacionario del medicamento:</li> </ul>

<b>DISEÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Si existen problemas de sensibilidad del método analítico que impidan la determinación de las concentraciones de líquidos o fluidos biológicos suficientemente precisas tras una dosis única.</li> <li>b. Si la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos es considerable.</li> <li>c. En caso de que la farmacocinética sea dosis o tiempo dependiente.</li> <li>d. En el caso de medicamentos de vida media muy larga, cuando no sea práctico seguir la cinética con dosis única durante un tiempo muy prolongado.</li> <li>e. En el caso de medicamentos de liberación modificada, en estos estudios en el estado estacionario, el plan de administración deberá seguir el régimen de dosificación establecido.</li> </ul>
<b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<p>Validación de métodos analíticos para realizar pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia</p> <p>Criterios para la validación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación de los métodos analíticos consta de dos etapas: la validación antes del análisis de las muestras y el seguimiento durante el análisis de las muestras.</li> <li>• Documentación antes de comenzar cada etapa de los parámetros que se consideren en la validación, así como los criterios de aceptación.</li> </ul> <p><b>Seguimiento durante el análisis de las muestras:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la exactitud y precisión del método analítico durante su aplicación. esta evaluación se debe llevar a cabo utilizando muestras adicionadas en la matriz biológica, por lo menos a tres concentraciones conocidas (muestras control), representativos del intervalo de trabajo (concentración baja, media y alta).</li> <li>• Analizar las muestras control por lo menos por duplicado y distribuirlos a lo largo de la corrida analítica. las muestras control deben cumplir con los criterios de precisión y exactitud establecidos durante la validación del método antes del análisis de las muestras.</li> <li>• Las muestras control también servirán como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica: 2 de 6 muestras control, que no sean de la misma concentración, pueden estar fuera de <math>\pm 20\%</math> de la concentración nominal respectiva.</li> <li>• Al utilizar un mayor número de muestras control, se debe aplicar un estudio estadístico para determinar que el criterio propuesto es equivalente al criterio antes mencionado.</li> </ul>

<b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los intervalos de trabajo: para cada día de análisis se deben procesar la o las curvas de calibración iguales a la o las utilizadas durante la validación antes del análisis de muestras; asimismo, se debe cumplir con los criterios de aceptación establecidos.</li> <li>• Especificidad: se debe investigar que no exista interferencia en la cuantificación del compuesto a analizar en las muestras pre-dosis de los voluntarios, especialmente después del primer periodo para confirmar la ausencia del fármaco antes de iniciar el o los siguientes periodos.</li> </ul>
<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe basar en consideraciones estadísticas y debe ser capaz de proveer un estimador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes (<math>C_{m\acute{a}x}</math> y ABC) y su variación.</li> <li>• Debe ser lo suficientemente grande para detectar una diferencia de 20% al aplicar un error tipo uno 0.10; este señalamiento no necesariamente debe ser absoluto, las desviaciones de este concepto se deben justificar claramente.</li> <li>• El número de voluntarios necesarios debe ser determinado por la varianza de error relacionada con la característica primaria que se estudie (calculada a partir de un experimento piloto, de estudios previos o de datos publicados), por el grado de significancia deseada y por la desviación del producto de referencia compatible con la bioequivalencia y con la seguridad y eficacia.</li> </ul> <p><b>Administración de medicamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía oral con 200 a 300 ml de agua.</li> <li>• Los voluntarios se deben encontrar en ayunas por lo menos 10 horas antes de la administración de los medicamentos y se sugiere que se mantengan en esta condición hasta por dos horas después de la administración del medicamento.</li> </ul> <p><b>Toma de muestras:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe realizar un muestreo de líquidos corporales a lo largo del tiempo que permita cubrir por lo menos el 80% del área bajo la curva de concentración plasmática (4 vidas medias).</li> <li>• El horario de la obtención de muestras debe diseñarse de tal manera que se puedan caracterizar la velocidad y el grado de absorción. el desfaseamiento en la toma de muestras no debe ser significativo para el cálculo correcto de los parámetros farmacocinéticos.</li> </ul>

<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los líquidos corporales deben obtenerse a una frecuencia suficiente que permita cuantificar la <math>C_{m\acute{a}x}</math>, el ABC y otros parámetros farmacocinéticos.</li> <li>• Se deben obtener, por lo menos, muestras de sangre durante diez a quince diferentes tiempos de muestreo, al incluir el tiempo 0, 3-4 puntos antes del <math>C_{m\acute{a}x}</math>, 3-5 puntos alrededor del <math>C_{max}</math>, y 4-6 puntos durante la fase de eliminación.</li> <li>• Con fármacos que tienen una farmacocinética no-lineal, o con medicamentos de sistema de liberación modificada, se requieren estudios de dosis múltiples.</li> <li>• En un estudio en el estado estacionario, debe hacerse un muestreo durante un ciclo completo de administración, de manera que se pueda detectar en las concentraciones plasmáticas la presencia de algún ritmo circadiano en la biodisponibilidad de ese producto. Esto puede obviarse si se demuestra que los ritmos no tienen importancia práctica.</li> <li>• Todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse como potencialmente peligrosos o infecciosos y manejarse de conformidad con la normatividad aplicable.</li> </ul> <p>Medicamento de referencia y de prueba:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe justificar: la elección del medicamento de referencia; que se utiliza la cantidad suficiente; producción, y lote escalado no menor del 10%, siempre y cuando este no sea menor de 100,000 unidades.</li> <li>• El investigador debe retener muestras del medicamento, tanto del de prueba como del innovador empleado.</li> </ul>
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<p>Criterios y requisitos para la comparación de perfiles de disolución</p> <p>Estudio de disolución.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manejo de los medicamentos.</li> <li>• El medicamento de prueba debe tener un certificado que asegure el cumplimiento de las normas contenidas en la FEUM.</li> <li>• Contar con registros de la recepción de las muestras, su uso y destino, y al final del estudio debe hacerse el balance de los medicamentos de prueba y referencia.</li> <li>• Selección de condiciones experimentales para realizar la prueba de perfiles de disolución:</li> </ul> <p>En la selección de las condiciones de prueba, se deberá observar lo establecido en la FEUM, en caso de que las condiciones no existan en esta, son aceptables las establecidas en los siguientes documentos: farmacopea</p>



<p><b>ETAPA ANALÍTICA</b></p>	<p>internacional (FI), farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), farmacopea británica (BP), farmacopea francesa (FF), farmacopea helvética (FH), farmacopea europea (EP) y farmacopea japonesa (JP).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Al realizar el perfil de disolución se deben seleccionar por lo menos tres puntos de muestreo (sin incluir el tiempo cero), que permitan caracterizar apropiadamente la curva hiperbólica.</li> <li>• Reportar el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada unidad de dosificación, el valor promedio de la cantidad disuelta; el coeficiente de variación y el valor máximo y mínimo; los tiempos de muestreo; listado de las condiciones de prueba; valores de las pruebas de valoración y uniformidad de contenido, así como el informe de la validación del método de análisis.</li> <li>• Gráficar el porcentaje de principio activo disuelto vs. el tiempo.</li> </ul> <p>Comparación de perfiles de disolución.</p> <p>La comparación de los perfiles de disolución se determina al calcular la diferencia de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con respecto a uno de referencia, realizados exactamente bajo las mismas condiciones de prueba, a través del factor de similitud f, el cual permite determinar la similitud de cada tiempo de muestreo.</p> <p>La expresión matemática que se emplea es la siguiente:</p> $f = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (r_t - p_t)^2 \right] - 0.5 \cdot 100 \right\}$ <p>donde:</p> <p>n= numero de tiempos de muestreo.</p> <p>rt= porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de referencia.</p> <p>pt= porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de prueba.</p> <p>Para el cálculo del factor de similitud, se deben utilizar los valores promedio del porcentaje disuelto de cada medicamento, siempre y cuando el coeficiente de variación del primer tiempo de muestreo sea menor o igual a 20% y que los valores del coeficiente de variación de los subsecuentes tiempos sean menores o iguales a 10%. En caso de que la variabilidad sea mayor que la especificidad, solamente en el medicamento de prueba se consideraran no similares. Si ambos tienen una variabilidad mayor, utilizar otra prueba estadística, científicamente sustentable.</p>
-------------------------------	---



<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	<p>Parámetros a determinar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir de la determinación de las concentraciones plasmáticas y/o urinarias, se calcula la biodisponibilidad, según el caso: ABCO-T, ABCO-, CMAX, TMAX, AE, AE, DAE/DT, o cualesquiera otras características justificables.</li> <li>• Se debe especificar el método de cálculo de los valores del ABC. como información complementaria, deben calcularse <math>t_{1/2}</math> y el TMR.</li> <li>• Durante los estudios en estado estacionario, deben calcularse también el ABC, a no ser que haya fluctuación pico/valle.</li> <li>• En los casos en los en que no sea posible estimar las concentraciones plasmáticas (séricas o sanguíneas), debe estimarse la bioequivalencia a partir de datos farmacodinámicos.</li> <li>• Si se emplean como características los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal suficientemente detallada y los valores iniciales (basales) deben ser los mismos.</li> <li>• La especificidad, la precisión y la reproducibilidad de las determinaciones farmacodinámicas deben ser las adecuadas.</li> <li>• Se debe tener en cuenta el carácter no lineal de la relación dosis-respuesta.</li> </ul>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<p>Objetivo de evaluación de la bioequivalencia: limitar el riesgo de aceptar erróneamente la existencia de la misma.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo deben autorizarse procedimientos estadísticos que no superen el riesgo simbólico del 5% y debe elegirse entre ellos aquel que presente el menor riesgo de rechazar la bioequivalencia erróneamente.</li> </ul>
<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	<p>Criterios y requisitos generales para las pruebas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanto el medicamento de prueba como el de referencia deben ser de un mismo lote y estar dentro de su periodo de uso.</li> <li>• El contenido o potencia de los medicamentos de referencia y prueba no debe diferir en más del 5%.</li> <li>• Evaluar la uniformidad de contenido, tanto del medicamento de prueba como del de referencia y los resultados deben cumplir con el criterio de la FEUM.</li> </ul>

<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tener registros detallados de cada una de las pruebas efectuadas. los registros deberán resguardarse para evitar su alteración o deterioro, por lo menos durante 3 años o 1 año después de la fecha de caducidad de cualquiera de los medicamentos, lo que ocurra mas tarde.</li> <li>• Los métodos de análisis utilizados para la cuantificación de los fármacos y sus metabolitos durante las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben ser adecuados para cumplir con el objetivo del estudio y ser validados conforme a esta norma y demás disposiciones aplicables en la materia.</li> <li>• Conducción de los análisis químicos: Las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos se deben llevar a cabo de acuerdo con lo establecido en la FEUM, la presente norma y demás disposiciones legales aplicables, siguiendo los métodos, técnicas o procedimientos establecidos por dichos documentos.</li> <li>• En las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, para cada concentración analizada, el valor promedio de las determinaciones debe estar dentro del <math>\pm 15\%</math> del valor de concentración teórica con un coeficiente de variación (desviación estándar relativa) no mayor del 15% y de más o menos 20% para la concentración mínima cuantificable.</li> </ul>
<b>CASOS ESPECIALES</b>	Sin información disponible
<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	Sin información disponible
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	Sin información disponible
<b>CRITERIOS Y REQUISITOS PARA REALIZAR PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA EN HUMANOS</b>	Ética: Los estudios se realizaran con base en lo dispuesto en la ley general de salud y en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

	<p><b>h. PERÚ-DIGEMID.</b> LEY GENERAL DE SALUD DE N° 26842-1997 (32), POLÍTICA DE MEDICAMENTOS DEL 2004 (33). DS N° 001-09-SA (34), PROYECTO DE REGLAMENTO DE BIOEQUIVALENCIA BE (35).</p>
<b>GENERALIDADES</b>	<p>OBJETIVOS Establecer las condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de equivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia con las recomendaciones internacionalmente vigentes.</p> <p>Específicos: Establecer los criterios técnicos para realizar estudios de Bioequivalencia entre medicamentos.</p> <p>Establecer los criterios técnicos para demostrar equivalencia terapéutica entre medicamentos mediante estudios in vitro.</p>
<b>DEFINICIONES</b>	<p>Alternativa farmacéutica, Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Bioexención, Biolote, Centro de investigación Analítica, Centro de investigación Clínica, Estudios de equivalencia, Estudios de bioequivalencia, Equivalentes farmacéuticos, Equivalentes terapéuticos, Entidad de Investigación, Farmacocinética lineal, Ingrediente farmacéutico activo (IFA), Matriz biológica, Polimorfo, Perfil de Disolución, Periodo de lavado, Medicamentos de uso crítico, Medicamentos de alta variabilidad farmacocinética, Líder del mercado, Producto de referencia o comparador, Producto farmacéutico intercambiable, Intercambiabilidad, Producto innovador, Productos multifuentes, Pro fármaco, Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), Sujeto en investigación, Patrocinador, Riesgo sanitario alto, Riesgo sanitario intermedio, Riesgo sanitario bajo, Ventana terapéutica.</p>
<b>SUJETOS</b>	<p>Número de sujetos: El número de sujetos siempre deberá ser justificado por el patrocinador y no debe ser menor de doce (seis sujetos en cada secuencia). En el protocolo debe figurar su cálculo, fórmula o método utilizado y especificar la variabilidad intraindividual, la máxima diferencia a ser detectada (20%; 0,20), el nivel de significancia de 95% (error de Tipo I o Alfa = 0,05) y la potencia al 80% (error tipo II o Beta = 0,20).</p> <p>Pérdidas y retiros: En los estudios de bioequivalencia, se deberá incorporar un número adecuado de sujetos, considerando las posibles pérdidas y retiros. Las pérdidas no deben ser reemplazadas. Los retiros de los sujetos y sus razones deben constar en el informe final.</p>

<p><b>DISEÑO</b></p>	<p>Diseño del estudio: Estudio de dos secuencias (TR/RT), dos períodos, dos tratamientos (T/R), cruzado, al azar, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado (igual número de sujetos en cada secuencia) en sujetos sanos.</p> <p>Se pueden adoptar otros diseños bien establecidos y estadísticamente apropiados, los que deben ser justificados por el patrocinador.</p> <p>El período de lavado debe ser igual en todos los sujetos y su duración será de por lo menos 5 veces la vida media del IFA.</p> <p>En la evaluación pre-dosis, particularmente en el segundo período, no debe haber trazas de la dosis anterior o estas deben ser menores al 5% de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) obtenida en el primer período. Si un voluntario posee valores pre-dosis por encima del 5% de C<sub>máx</sub>., debe ser excluido del estudio.</p> <p>Diseños alternativos: Para medicamentos administrados en sujetos sanos a dosis usuales, que son muy potentes y tóxicos debido a que pueden causar reacciones adversas serias o que se requiera altas dosis, se recomienda utilizar la menor dosis. Sin embargo, si la farmacocinética de la dosis menor no es proporcional a la dosis mayor o si el IFA presenta problemas de solubilidad, no es apropiado extrapolar los resultados de bioequivalencia de las dosis menores a las altas.</p> <p>Para medicamentos administrados en sujetos sanos que muestren un efecto farmacológico inaceptable, podría requerirse realizar los estudios en pacientes voluntarios (en condición estable de su enfermedad durante todo el estudio), mediante diseños: de grupos paralelos, de dosis múltiples, del estado estacionario, cruzados; los que deberán ser justificadas por el patrocinador.</p> <p>Para medicamentos de alta variabilidad el diseño más adecuado es el diseño replicado de dos secuencias (TR/RT) y cuatro períodos.</p> <p>IFA con vida media larga (&gt; 24 hrs.)</p> <p>Se puede realizar un estudio cruzado de dosis única, siempre que el periodo de lavado sea adecuado (mínimo cinco vidas medias del IFA o su(s) metabolitos) y no exceda de tres a cuatro semanas. Si el estudio cruzado resulta problemático por el excesivo periodo de lavado, puede recurrirse a un diseño de grupos paralelos.</p> <p>En ambos diseños los tiempos de recolección de las muestras deben ser los apropiados para asegurar el tránsito gastrointestinal completo (entre 2 y 3 días) del producto</p>
----------------------	--

<p><b>DISEÑO</b></p>	<p>farmacéutico y la absorción del IFA; siendo la recolección de muestras sanguíneas hasta las 72 horas, a menos que periodos menores sean justificados.</p> <p>Estudios de dosis múltiples: Son de utilidad cuando el IFA es muy potente o tóxico para ser administrado a voluntarios sanos aun en dosis única. Por lo que se recomienda realizar un estudio cruzado de dosis múltiples en pacientes sin interrumpir el tratamiento. Los resultados pueden ser evaluados sobre parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, pero debe tenerse en cuenta que estos últimos requieren, en general un mayor número de pacientes. En estos estudios, la dosificación será la establecida en el inserto del producto de referencia y el período de lavado será no menor a tres vidas medias (tres veces el tiempo de vida media terminal).</p> <p>Estos estudios se aplican también en IFA que presentan una cinética no lineal al estado estacionario, cuando la sensibilidad del método no permite caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético después de la administración de dosis única y para formas farmacéuticas de liberación extendida con tendencia a la acumulación.</p> <p>Medicamentos de liberación modificada: Comprenden a los medicamentos de liberación retardada y liberación extendida (conocidos como liberación controlada, liberación prolongada y liberación sostenida).</p> <p>Todos los medicamentos de liberación modificada deben presentar datos sobre su biodisponibilidad.</p> <p>En estudios de bioequivalencia de los productos de liberación modificada, debe realizarse un estudio de dosis única no replicado cruzado y en ayunas comparando la dosis más alta del producto multifuente y comparador. Se prefieren los estudios de dosis única, debido a la mayor sensibilidad para detectar la liberación del IFA a partir de la forma farmacéutica en la circulación sistémica. Para medicamentos de liberación extendida con tendencia a la acumulación, deben considerarse estudios de dosis múltiples.</p> <p>Los estudios de bioequivalencia con medicamentos de liberación modificada, deben realizarse en ayunas y con alimentos, debido a que estos pueden modificar la liberación del IFA desde la forma farmacéutica. En caso de omisión de uno de estos estudios el patrocinador debe justificarlo.</p> <p>Los criterios de aceptación de bioequivalencia para productos de liberación modificada, son esencialmente los mismos que para los productos de liberación inmediata.</p>
----------------------	--

<p><b>ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO</b></p>	<p>Estandarización del estudio: Para reducir la variabilidad no dependiente de los productos en estudio, se debe estandarizar las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta.</li> <li>• Ingesta de líquidos.</li> <li>• Ingesta de sustancias tales como determinados jugos de fruta, alcohol, cafeína.</li> <li>• Administración de medicamentos antes y durante el estudio.</li> <li>• Postura.</li> <li>• Actividad física.</li> <li>• Especificación del momento del día del estudio en el que los sujetos recibirán los medicamentos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los sujetos deberán recibir los medicamentos en estudio luego de una noche por lo menos con 10 horas de ayuno.</li> <li>- En la mañana del estudio, los sujetos no podrán ingerir agua una hora antes a la toma del medicamento.</li> <li>- Durante la noche anterior, se permitirá la ingesta de agua.</li> <li>- La dosis de cada uno de los medicamentos en estudio (multifuelle y referencia) será ingerida con un volumen estandarizado de agua entre 150 y 250 mL.</li> <li>- Recién dos horas después de la toma del medicamento se permitirá la ingesta de agua.</li> <li>- A las cuatro horas posteriores a la toma del medicamento se permitirá la ingesta de una comida estándar, que deberá ser igual para todos los sujetos y en ambos períodos del estudio.</li> <li>- Si en el prospecto del producto de referencia se establece que debe tomarse con alimentos, el estudio de bioequivalencia deberá realizarse con la ingesta de alimentos; asimismo, las formulaciones de liberación modificada requieren un diseño de estudio que incluya alimentación. La comida de prueba deberá contener el 50% de las calorías totales provenientes de lípidos y poseer un alto contenido calórico (800 a 1000 calorías), de las cuales, 500 a 600 calorías provendrán de los lípidos, 250 calorías de los hidratos de carbono y 150 calorías de las proteínas. Los medicamentos se administrarán después de los treinta minutos de la ingesta de la comida.</li> </ul> </li> </ul>
---	---

<b>TOMA DE MUESTRA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las muestras deben tomarse con una frecuencia que permita determinar los siguientes parámetros farmacocinéticos: Concentración máxima (<math>C_{\text{máx}}</math>), Área Bajo la Curva (AUC) tanto a tiempo <math>t</math> como su extrapolación a tiempo infinito (<math>AUC_{0-t}</math> y <math>AUC_{t-\infty}</math> ó AUC total), tiempo de vida media (<math>t_{1/2}</math>) y constante de eliminación terminal (<math>K_e</math>).</li> <li>• Como mínimo se tomarán una muestra pre-dosis, dos muestras antes de <math>C_{\text{máx}}</math>, dos muestras alrededor de <math>C_{\text{máx}}</math> y tres o cuatro muestras durante la fase de eliminación.</li> <li>• En los estudios de dosis únicas, los muestreos se deben efectuar por un periodo de tiempo suficiente para determinar experimentalmente al menos el 80% del AUC de la concentración plasmática extrapolada al infinito.</li> <li>• Toma de las muestras y su recolección: Generalmente se tomaran muestras de sangre para determinar la concentración del IFA, siendo la matriz biológica el plasma o suero. Si las concentraciones en sangre son demasiado pequeñas para ser detectadas y una cantidad apropiada (alrededor de 40%) del fármaco se elimina inalterada en orina, entonces este fluido puede servir como la matriz biológica a muestrear.</li> <li>• Las muestras de sangre deben procesarse y almacenarse por un periodo no mayor de 12 meses, bajo condiciones estandarizadas que no permitan la degradación del IFA. Los controles de calidad (QC's) se prepararán en la matriz de interés (sangre o plasma) con concentraciones bajas, medias y altas de la curva de calibración.</li> <li>• Dichas muestras deben almacenarse y ser analizadas junto con las muestras del estudio. El procedimiento de recolección de la muestras debe especificarse en el protocolo del estudio.</li> </ul>
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<p>La metodología analítica utilizada para la cuantificación del IFA y/o metabolitos, debe estar caracterizada, validada y documentada, asimismo debe estar descrita en el protocolo y en el informe final.</p> <p>En la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia, deben aplicarse las Buenas Prácticas de Laboratorio.</p> <p>Detallar la metodología analítica utilizada para la determinación del IFA:</p>



<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<p>Selectividad, Curva de calibración: linealidad, Estándares control de calidad, Precisión Intra-día (CV%), Exactitud Intra-día, Precisión Inter-día (CV%), Exactitud Inter-día, Límite de cuantificación: LOQ, Límite de detección: LOD, Recuperación (%), Contaminación (Carry Over), Estabilidad del automuestrador, Estabilidad de congelamiento y descongelamiento. Estabilidad de corto plazo a temperatura ambiente. Estabilidad a largo plazo. Estabilidad de la solución madre (solución stock).</p>
<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A VALORAR</b>	<p>Criterios para la aceptación de Bioequivalencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Razón de Áreas Bajo la Curva (AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-Infinito</sub>). El Intervalo de Confianza de 90% de estas razones debe encontrarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80 y 125 %). Si la ventana terapéutica del IFA es estrecha, este Intervalo de Confianza puede estrecharse de 90 a 111%, basándose en fundamentos clínicos de eficacia y seguridad.</li> <li>- Razón de C<sub>máx</sub>. El Intervalo de Confianza de 90% debe hallarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80 y 125 %). En caso exista mayor variabilidad de C<sub>máx</sub>, este Intervalo de Confianza puede ampliarse a 0,75-1,33, lo cual debe fundamentarse clínicamente, tomando en cuenta la eficacia y seguridad del medicamento.</li> <li>- T<sub>max</sub>: El análisis estadístico de T<sub>max</sub> se realizará si existe evidencia clínica documentada de rápido comienzo de acción del IFA o información sobre efectos adversos relacionados. Dadas las características de T<sub>max</sub> se utilizará un Intervalo de Confianza de 90% no paramétrico, el cual deberá ser clínicamente relevante.</li> </ul>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<p>Análisis estadístico: La metodología estadística estará basada en una determinación del intervalo de confianza de 90% para la razón de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos (C<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-Infinito</sub>) transformados logarítmicamente de los productos en estudio (producto multifuente/producto de referencia) y la aplicación de dos pruebas de hipótesis unilaterales (two onesided test) con un nivel de significancia de 5%.</p> <p>Para establecer la bioequivalencia farmacocinética, los límites del intervalo de confianza calculado deben estar dentro de un intervalo predeterminado por la autoridad reguladora.</p>



<p><b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b></p>	<p>El análisis estadístico debe comprender las siguientes etapas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos dependientes de la concentración (<math>C_{m\acute{a}x}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> y <math>AUC_{0-Infinito}</math>).</li> <li>b) Análisis de varianza (ANOVA) de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente, donde se evalúan todos los factores que intervienen en el estudio, es decir, factor tratamiento, periodo, secuencia, sujetos y efecto residual (que incluye toda fuente de variación no conocida).</li> <li>c) Aplicación de pruebas estadísticas para establecer si existe una diferencia significativa entre el producto multifuente y el producto de referencia.</li> </ul> <p>Las dos pruebas estadísticas para establecer bioequivalencia son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Construcción de un intervalo de confianza de 90% para la diferencia de las medias de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente, del producto multifuente y producto de referencia.</li> <li>- Dos pruebas de hipótesis unilaterales (two one-sided test).</li> </ul> <p>Para el análisis de los parámetros de estudios de dosis múltiples o datos urinarios acumulados se seguirá el mismo procedimiento.</p> <p>Para <math>T_{max}</math> se empleará estadística descriptiva, y en el caso de que requiera análisis estadístico, este será basado en métodos no paramétricos y se realizará a los datos no transformados.</p> <p>En el protocolo debe especificarse los métodos para identificar y manejar posibles valores extremos (outliers). Los parámetros farmacocinéticos dependientes de la concentración (<math>C_{m\acute{a}x}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> y <math>AUC_{0-Infinito}</math>) deben transformarse logarítmicamente, utilizando logaritmos naturales (<math>\ln</math>); sin embargo, se puede utilizar también logaritmos de base. El informe final debe indicar sin ambigüedad que logaritmos fueron utilizados, y el uso de los mismos debe ser consistente a lo largo del informe.</p> <p>Si la distribución de los datos transformados logarítmicamente no es normal, se puede considerar el empleo de métodos no paramétricos siempre que la justificación para el empleo de estos métodos se haya señalado a priori en el protocolo.</p>
------------------------------------	--

<p><b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b></p>	<p>Selección de sujetos: En el protocolo deberán figurar los criterios de inclusión y exclusión. Si el IFA está indicado en sujetos de ambos sexos, deberán incluirse de manera proporcional, salvo que por razones de seguridad impidan hacerlo.</p> <p>En el protocolo debe señalarse que el investigador se asegurará que las mujeres no estén embarazadas ni se embaracen durante el estudio, lo que debe confirmarse antes del primer y segundo periodo o según corresponda.</p> <p>A. Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres y mujeres con edad entre 18 hasta 55 años</li> <li>• Tener un índice de masa corporal (IMC) con valores entre 18.5 y 27.</li> <li>• Tener historia clínica, examen físico, electrocardiograma (ECG), exámenes de laboratorio complementarios con resultados dentro de los rangos normales.</li> <li>• Aceptar y firmar libremente el consentimiento informado.</li> </ul> <p>B. Criterios de exclusión: Cualquiera de los siguientes criterios excluirá al sujeto del estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sujetos cuyos resultados de los siguientes exámenes complementarios del laboratorio, se encuentran fuera de los valores normales: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen físico, electrocardiograma (ECG).</li> <li>• Análisis hematológico: hemoglobina, hematocrito, recuento diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas.</li> <li>• Análisis bioquímico: urea, creatinina, bilirrubina total, albúmina, glucosa en ayunas, fosfatasa alcalina, transaminasas (TGO, TGP), colesterol total, triglicéridos y ácido úrico.</li> <li>• Análisis serológico: Hepatitis B, C y VIH.</li> <li>• Examen general de orina.</li> <li>• Examen de heces (coproparasitológico)</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Exámenes especiales de acuerdo al producto farmacéutico con que se trabaja.</li> </ul> </li> <li>2. Sujetos que han participado en cualquier estudio o hayan ingerido cualquier fármaco experimental dentro de los 3 meses que anteceden al inicio del estudio.</li> <li>3. Mujeres con resultado positivo de embarazo.</li> <li>4. Tener una medicación regular dentro de las 2 semanas que anteceden al inicio del estudio, o empezar cualquier medicación una semana antes del estudio, incluyendo recursos terapéuticos naturales.</li> </ol>
---------------------------------------	--

<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Sujetos que han sido sometidos a cualquier tipo de cirugía gastrointestinal, haber sido hospitalizados por cualquier motivo hasta 8 semanas antes del inicio del estudio.</li> <li>6. Sujetos con historia de abuso de alcohol, drogas ilícitas o ingerir bebidas alcohólicas dentro de las 24 horas que anteceden al periodo de internamiento para iniciar el estudio.</li> <li>7. Sujetos con historia de enfermedad hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, hematológica, psiquiátrica o epiléptica, hipotensión o hipertensión de cualquier etiología, que necesite tratamiento farmacológico o tener historia de infarto leve de miocardio, angina y/o insuficiencia cardíaca.</li> <li>8. Sujetos que han donado o perdido 450 mL o más de sangre dentro de los tres meses que anteceden al estudio, o más de 1500 mL dentro de los 12 meses precedentes al estudio.</li> <li>9. Sujetos que ingieren más de 5 tazas de café o té por día.</li> <li>10. Sujetos fumadores.</li> <li>11. Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad.</li> <li>12. Sujetos con cualquier condición que les impida participar en el estudio según criterio del investigador.</li> </ol>
<b>CASOS ESPECIALES</b>	<p>Combinaciones a dosis fija:</p> <p>Cuando la equivalencia terapéutica de productos en combinación a dosis fija (CDF) es evaluada por estudios in vivo, el diseño del estudio debe seguir los mismos principios generales descritos en secciones previas. El producto multifuente en combinación a dosis fija debe ser comparado con el equivalente farmacéutico CDF de Referencia. En el caso que este producto no esté disponible en el mercado pueden ser usados productos separados administrados en libre combinación. Los tiempos de muestreo deben ser escogidos de tal forma que deben permitir evaluar adecuadamente los parámetros farmacocinéticos de todos los IFA. Los métodos bio-analíticos deben ser validados para todos los IFA evaluados y los análisis estadísticos deben ser desarrollados para todos los IFA con los datos farmacocinéticos obtenidos. El intervalo de confianza de 90% del cociente prueba/referencia de todos los IFA deben estar dentro de los límites de aceptación.</p>

<b>CASOS ESPECIALES</b>	<p>Aplicación del área bajo la curva trunca en la determinación de Bioequivalencia se usa en los siguientes casos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cuando se presenten concentraciones bajas en la porción terminal de la curva concentración plasmática versus tiempo, las cuales no pueden ser cuantificables por medio de un método analítico sensible y validado adecuadamente.</li> <li>2. Para productos de IFA con tiempo de vida media larga. Las ventajas para el uso de AUC trunca son: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Colectar mayor cantidad de muestras de sangre alrededor del T<sub>max</sub>, para dar mayor precisión en la estimación de T<sub>max</sub> y C<sub>max</sub>.</li> <li>b. No requerir mayor sensibilidad del estudio para definir la fase de disposición.</li> </ol> </li> </ol>
<b>METABOLITOS/ ISÓMEROS</b>	<p>Estudios de metabolitos.</p> <p>En las siguientes situaciones se debe medir los metabolitos en vez del fármaco madre:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) El fármaco en estudio es un pro-fármaco.</li> <li>b) Los niveles alcanzados por el fármaco madre son muy bajos como para establecer una medición exacta en la matriz biológica (sangre, plasma o suero).</li> <li>c) El fármaco madre es inestable en la matriz biológica.</li> <li>d) Formación de un metabolito activo que contribuye significativamente a la seguridad y/o eficacia de la droga por metabolismo presistémico (fenómeno de primer paso), intestinal, hepático, etc.</li> </ol> <p>En este caso es recomendable la valoración del fármaco madre y del metabolito activo. Cuando se mida el metabolito activo, el período de lavado y el tiempo de muestreo deben ser ajustados de acuerdo al perfil farmacocinético del metabolito.</p>
<b>MUESTRAS DE RESERVA</b>	<p>Las muestras de sangre deben procesarse y almacenarse por un periodo no mayor de 12 meses, bajo condiciones estandarizadas que no permitan la degradación del IFA. Los controles de calidad (QC`s) se prepararán en la matriz de interés (sangre o plasma) con concentraciones bajas, medias y altas de la curva de calibración.</p> <p>Dichas muestras deben almacenarse y ser analizadas junto con las muestras del estudio. El procedimiento de recolección de la muestras debe especificarse en el protocolo del estudio.</p>

<p><b>BIOXENCIONES</b></p>	<p>Medicamentos que pueden optar por la bioexención mediante estudios in vitro para establecer equivalencia terapéutica.</p> <p>Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (&gt; 85% liberados en 30 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase I, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.</p> <p>Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (&gt; 85% liberados en 15 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase III, siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades muy similares.</p> <p>Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata que contengan IFAs que Clase II (ácidos débiles) siempre que el IFA tenga un ratio dosis: solubilidad de 250 ml o menos a pH 6.8 y el producto multifuente se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 mín. o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto de referencia a pH 1.2, 4.5 y 6.8.</p> <p>Nuevas dosificaciones de medicamentos con IFA destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura, con los mismos procedimientos y además que cumplan con las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Tener farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica.</li> <li>Tener similar composición cualitativa de las diferentes dosificaciones.</li> <li>Tener similar proporción entre IFA y excipientes para las diferentes dosificaciones, o en el caso de contenidos muy bajos de IFA, la proporción entre los excipientes sea la misma.</li> <li>Haber realizado un estudio para establecer equivalencia terapéutica para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en este caso se debe asegurar que con las dosis mayores no hay problemas de solubilidad).</li> </ol> <p>Se exceptúan las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso.</p>
----------------------------	--

<b>BIOXENCIONES</b>	<p>Medicamentos aprobados como equivalentes terapéuticos que presenten alguna de las siguientes modificaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Cambios menores en su formulación tales como, colorantes, saborizantes y preservantes.</li><li>b) Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos in vivo o in vitro y las dos versiones cumplan los requisitos de estudios de disolución in vitro descritos.</li><li>c) Cambios significativos en los excipientes (tipo y/o cantidad) de medicamentos que hayan demostrado equivalencia terapéutica por medio de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que no se altere la disolución rápida del producto y las dos versiones exhiban similares perfiles de disolución.</li><li>d) Medicamentos que han demostrado una correlación cuantitativa in vitro-in vivo, y el perfil de disolución del producto nuevo es equivalente al del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer dicha correlación.</li></ul>
---------------------	---

**Tabla N° 3.** Situación de países según el cumplimiento de las guías de bioequivalencia.

Normas regulatorias	País										
	EEUU	UE	Canadá	México	Argentina	Brasil	Colombia	Chile	Ecuador	Bolivia	Perú
Cumplimiento de BPM	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Estudio de BE <i>IN VIVO</i> de productos genéricos/ multifuentes Vs <i>referencia</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Aspectos éticos regulatorios	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Aprobación del protocolo	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Consentimiento informado	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Confidencialidad	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Lote de prueba	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Objetivo PRINCIPAL	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Diseño del estudio	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Variable principal de evaluación	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Tipo de población	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Selección y número de voluntarios	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Criterio de inclusión	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Estudio clínico	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Periodo de lavado	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Monitoreo y Cumplimiento de ICH	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Reacciones adversas	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Estudio analítico	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Recolección de muestras	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Validación de técnicas analíticas	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Análisis de muestra	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Análisis farmacocinético	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Análisis de BE	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Resultados y conclusiones	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Estudio BE <i>in vitro</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Correlación <i>in vivo-in vitro</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No

## 2. POLÍTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y NORMATIVAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA BIOEQUIVALENCIA COMO REQUISITO DE GARANTÍA PARA FÁRMACOS GENÉRICOS/MULTIFUENTES

En la Tabla N° 4, se presentan la situación legal de los países que tienen Políticas de Medicamentos Genéricos, que para el registro sanitario solicitan el requisito de calidad de bioequivalencia, la que regula la prescripción de medicamentos por denominación común internacional (DCI) y que el profesional Químico Farmacéutico es el responsable de la dispensación.

En la Tabla N° 5 se presenta la comparación de las políticas y normativas en materia de medicamentos genéricos y en la evaluación de la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia.

**Tabla N° 4.** Situación de países con respecto a política de medicamentos genéricos/multifuentes y normativas relacionadas.

PAISES (Agencias)	Políticas de Medicamentos Genéricos (PMG)	Registro Sanitario (RS)	BE	Prescripción por DCI (PDCI)	Dispensación (D)
UNIÓN EUROPEA (EMA) Política de Medicamentos Genéricos 2006 Guideline BE 2000 - 9	SI	SI	SI	SI	SI
CANADA 2000-2008	SI	SI	SI	SI	SI
EEUU (FDA) 1999-2009	SI	SI	SI	SI	SI
BRASIL (ANVISA) Ley N° 9.787 (Febrero de 1999) - 2009	SI	SI	SI	SI	SI
MEXICO (SS) NOM-EM-003-SSA1-1998-2005	SI	SI	SI	SI	SI
COLOMBIA (INVIMA) Política Farmacéutica Nacional 2004	SI	SI	SI	SI	SI
CHILE (ISP) 2007 Guía técnica G-BIOF 01	NO	SI	SI	SI	SI
ARGENTINA (ANMAT) Ley N° 25.649 (Agosto de 2002)	SI	SI	SI	SI	SI
ECUADOR 2003 - 2006	SI	SI	No	SI	SI
BOLIVIA 1996 - 2003	SI	SI	No	SI	SI
PERU (DIGEMID) 2009	NO	SI	Por implementarse	SI	SI



**Cuadro N° 5.** Comparación de las normativas analizadas de los países estudiados.

País	Política de medicamentos	Fecha de implantación	Definición de medicamento genérico	Registro de medicamento		Establece el rotulado con DCI	Establece la prescripción por DCI		Establece el uso de la DCI para la compra		Estable estudios de equivalencia terapéutica			Dispensación con DCI	Incentivos económicos	
				Tarifa diferenciada	Trámite rápido		Institucional	Privado	Institucional	Privada	BE	Exenciones de BE	Pruebas <i>in-vitro</i>		Exención de impuestos nacionales	Promueve la producción
EE UU	Si	1984	Si	Si	NO	Si	Si	ND	Si	ND	Si	Si	Si	SI	ND	SI
Canadá	Si	2000	Si	Si	NO	SI	SI	ND	SI	ND	SI	SI	SI	SI	ND	SI
España	Si	1998	Si	Si	No	SI	SI	SI	SI	NO	SI	ND	SI	SI	ND	SI
Argentina	Si	2002	Si	Si	ND	SI	SI	SI	SI	ND	SI	SI	SI	SI	ND	SI
Bolivia	Si	2003	Si	ND	ND	SI	SI	ND	SI	ND	SI	ND	ND	SI	SI	SI
Brasil	Si	1998	Si	Si	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Colombia	Si	1993	Si	No	SI	SI	SI	NO	SI	ND	SI	ND	SI	SI	ND	SI
Chile	Si	2004	Si	No	ND	SI	SI	ND	SI	ND	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Ecuador	Si	2003	Si	ND	SI	SI	SI	SI	SI	NO	ND	ND	ND	SI	ND	SI
México	Si	1997	Si	No	NO	SI	SI	ND	ND	ND	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Perú	Si	2005	Si	No	SI	No	SI	SI	SI	NO	No	No	SI	SI	NO	SI

Del análisis de Políticas de Medicamentos Genéricos de países desarrollados industrialmente: EEUU, Canadá y la UE desde 1984 al 2000 establece que para obtener el registro sanitario tienen una tarifa diferenciada, el trámite es el mismo que un innovador, el rotulado debe ser en DCI, tener el estudio de BE, las pruebas *in vitro*, la prescripción institucional es por DCI, su dispensación por el Profesional Farmacéutico, y tienen incentivos económicos que promueven su producción. En países latinoamericanos sólo Argentina y Brasil tiene tarifa diferenciada para su registro, el tiempo de tramitación es más rápido, en el rotulado debe tener el DCI, solo México no establece la DCI para la compra, Ecuador, Bolivia y Perú la BE aún no es requisito para el registro de MGM, México tiene restricciones para la dispensación y exceptúan de impuestos Bolivia, Brasil, Chile y México; todos los países promueven la producción de MGM.

### 3. GASTO SANITARIO Y LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS POLÍTICAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

#### 3.1 EN PAÍSES DESARROLLADOS INDUSTRIALMENTE:

Debido a la importancia del gasto sanitario en la implementación de políticas de medicamentos genéricos se presenta datos en países europeos y latinoamericanos. El creciente costo en salud se ha observado en todos los países de la Organización para Co-operación Económica y Desarrollo (OECD), países que ofrecen cobertura en el cuidado de la salud universal de la población, excepto Turquía, México y EEUU desde 1980, tal como se observa en las Tablas N° 4 y 5, ello se explica por el incremento en los costos de innovación tecnológica, costo de sueldos, aumento en la población adulta y el incremento en el costo de vida (36).

**Tabla N° 6.** Gasto sanitario total como porcentaje del gasto doméstico bruto en países Europeos desde 1980-2004.

Países	1980	1990	2000	2001	2002	2003	2004
<b>Australia</b>	7.5	7	9.4	9.5	9.5	9.6	<b>9.6</b>
<b>Rep. Checa</b>	n/a	4.7	6.7	7	7.2	7.5	<b>7.3</b>
<b>Dinamarca</b>	8.9	8.3	8.3	8.6	8.8	8.9	<b>8.9</b>
<b>Francia</b>	<b>7</b>	<b>8.4</b>	<b>9.2</b>	<b>9.3</b>	<b>10</b>	<b>10.4</b>	<b>10.5</b>
<b>Grecia</b>	6.6	7.4	9.9	10.4	10.3	10.5	<b>10</b>
<b>Italia</b>	n/a	7.7	7.9	8	8.2	8.2	<b>8.4</b>
<b>Portugal</b>	5.6	6.2	9.4	9.3	9.5	9.8	<b>10</b>
<b>España</b>	<b>5.3</b>	<b>6.5</b>	<b>7.2</b>	<b>7.2</b>	<b>7.3</b>	<b>7.9</b>	<b>8.1</b>
<b>Suecia</b>	9	8.3	8.4	8.7	9.1	9.3	<b>9.1</b>
<b>Reino Unido</b>	<b>5.6</b>	<b>6</b>	<b>7.3</b>	<b>7.5</b>	<b>7.7</b>	<b>7.9</b>	<b>8.3</b>

**Tabla N° 7.** Gasto sanitario total como porcentaje del gasto doméstico bruto en países no Europeos desde 1980-2004.

<b>Países</b>	<b>1980</b>	<b>1990</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
<b>Canadá</b>	7.1	9	8.9	9.4	9.7	9.9	<b>9.9e</b>
<b>Japón</b>	6.5	5.9	7.6	7.8	7.9	8.0e	<b>n/a</b>
<b>Australia</b>	6.8	7.5	8.8	8.9	9.1	9.2	<b>n/a</b>
<b>Brasil</b>	<b>n/a</b>	<b>n/a</b>	<b>7.6</b>	<b>7.8</b>	<b>7.7</b>	<b>7.6</b>	<b>n/a</b>
<b>China</b>	n/a	n/a	5.1	5.2	5.5	5.6	<b>n/a</b>
<b>India</b>	n/a	n/a	5	5	4.9	4.8	<b>n/a</b>
<b>México</b>	<b>n/a</b>	<b>n/a</b>	<b>5.6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6.2</b>	<b>n/a</b>

En Europa, el sistema de salud está caracterizado por un elevado gasto público, así varios países han estado disminuyendo la proporción del gasto total en salud derivado de fuentes públicas, lo cual se ha observado en los años de 1980 en Portugal y Reino Unido. Se observa un aumento en las dos décadas siguientes; Italia, España y Reino Unido en el año 2000 implementan la política de medicamentos genéricos manteniéndose estable su coste y progresivamente disminuyendo de acuerdo al ingreso de mayor número de medicamentos genéricos. (Ver Tabla 8). Mostrándose que el gasto farmacéutico y de dispositivos médicos es una proporción importante del total del gasto de salud (36).

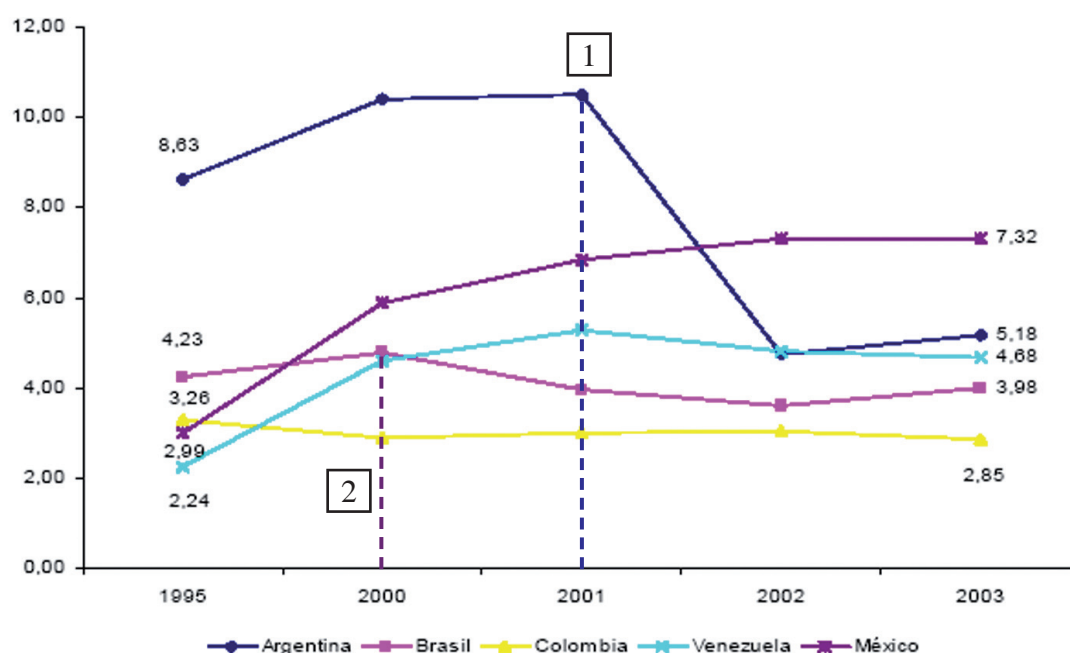
**Tabla N° 8.** Evolución del gasto en medicamentos y dispositivos médicos como porcentaje del total del gasto en salud, desde 1980-2004.

<b>Países</b>	<b>1980</b>	<b>1990</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
<b>Australia</b>	68.8	73.5	69.9	69.5	70.5	70.3	<b>70.7</b>
<b>Bélgica</b>	n/a	n/a	75.8	76.4	75	71.1	<b>n/a</b>
<b>Dinamarca</b>	87.8	82.7	82.4	82.7	82.9	n/a	<b>n/a</b>
<b>Francia</b>	80.1	76.6	75.8	75.9	78.1	78.3	<b>78.4</b>
<b>Alemania</b>	78.7	76.2	78.6	78.4	78.6	78.2	<b>n/a</b>
<b>Italia</b>	n/a	79.1	73.5	75.8	75.4	75.1	<b>76.4</b>
<b>Portugal</b>	64.3	65.5	72.5	71.5	72.2	72.6	<b>71.9</b>
<b>España</b>	<b>79.9</b>	<b>78.7</b>	<b>71.6</b>	<b>71.2</b>	<b>71.3</b>	<b>70.4</b>	<b>70.9</b>
<b>Suecia</b>	92.5	89.9	84.9	84.9	85.1	85.4	<b>84.9</b>
<b>Reino Unido</b>	<b>89.4</b>	<b>83.6</b>	<b>80.9</b>	<b>83</b>	<b>83.4</b>	<b>85.4</b>	<b>85.5</b>

### 3.2 GASTO SANITARIO Y LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS POLÍTICAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN PAÍSES LATINOAMERICANOS

En el gráfico N° 1, se presenta el comportamiento de los precios de los medicamentos desde 1995 a 2003 observando una notoria disminución en la mayoría de los países, excepto México.

**Gráfico N° 1.** Comportamiento de precios promedio de medicamentos en Latinoamérica.



Fuente: IMS, cálculos AFIDRO

[1] Implementación de la Política de Medicamentos Genéricos en Argentina.

[2] Implementación de Política de medicamentos Genéricos en Brasil.

#### 3.2.1 ARGENTINA

El Ministerio de Salud de la Nación en Argentina implementó la Política Nacional de Medicamentos, que se fundamenta en: la prescripción de medicamentos por su nombre genérico y la implementación del Programa Remediar (adquisición de medicamentos genéricos en gran escala para la población subsidiada).

Esta política ha sido monitorizada en su cumplimiento mediante encuestas en los años 2002 y 2003 demostrándose la fortaleza del acceso de medicamentos genéricos a la población como resultado de la intervención. En el 2005

nuevamente se realizó la misma encuesta para supervisar la evolución de la política, demostrándose la eficiencia de esta política de medicamentos en el país (37, 38).

### 3.2.2 BOLIVIA

La Política Nacional de Medicamentos, Ley N° 1737-Bolivia, promulgada en el año 1996 e implementada en el 1997, también consideran como eje fundamental el acceso a los medicamentos esenciales, promoviéndose la adopción de la lista de medicamentos esenciales en los seguros sociales nacionales y privados de salud.

Permite facilitar el registro de medicamentos genéricos en el mercado farmacéutico nacional para mantener una oferta de medicamentos a precios accesibles.

Por las características de gobierno que ha tenido Bolivia en su desarrollo político, este país no ha podido monitorear, ni reportar la fortaleza de su política de medicamentos. Por el contrario se reporta la inequidad en el acceso a los medicamentos, al 50% de su población en el 2005 (AIS 2008).

En el modelo sanitario boliviano la cobertura de los servicios de salud es de la siguiente manera: **22%** de la población tiene cobertura sanitaria a través de la seguridad social, **48%** a través del gobierno, **10%** cobertura por servicios de salud privados, **20 a 25%** no tiene acceso a cobertura sanitaria.

**Tabla N° 9.** Acceso de medicamentos de la zona urbana y rural.

Urbano		Rural	
<b>58.25%</b>	varones	47.98%	varones
<b>62.12%</b>	mujeres	44.92%	mujeres

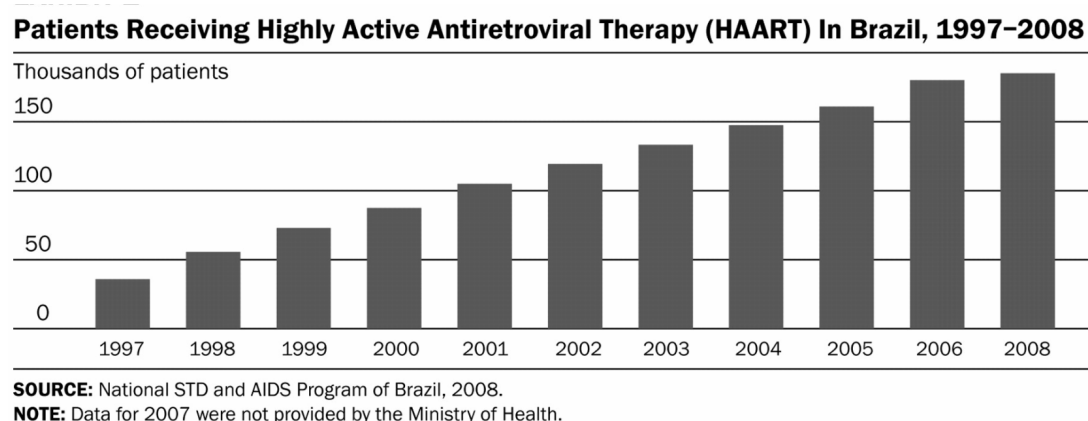
Fuente: Acceso a Medicamentos Contextualización Bolivia-AIS 2008

En el mercado farmacéutico de Bolivia, solo el 13.5 % del volumen total de medicamentos corresponde a genéricos/multifuentes. No hay una regulación de precios y en el año 2003 el 77% de los medicamentos fueron importados, lo que incrementa sus costos y disminuye su acceso.

### 3.2.3 BRASIL

El desarrollo de la Política de Medicamentos genéricos implementada y regulada desde el año 1999, permitió un ahorro importante en el gasto farmacéutico tanto nacional como individual. (39). En el año 2000 Brasil para enfrentar la problemática de acceso y cobertura de medicamentos para el tratamiento del VIH-SIDA; Terapia Antiviral Altamente Activa (HAART) por las limitaciones de su elevado costo, se suma a la Iniciativa de compra de medicamentos antirretrovirales a través del programa Mundial de Acceso Acelerado (IAA) de la OPS/OMS, implementado la producción y competencia de las drogas genéricas con bioequivalencia, lo que le permitió una reducción significativa del precio de los medicamentos, Lima de Magalhães (39). Brasil realizó negociaciones con los laboratorios internacionales para la disminución de los precios. En agosto de 2005 Brasil con otros países de la región volvieron a negociar con 26 laboratorios y consiguieron rebajas de entre un 15% y un 55% para los esquemas terapéuticos más utilizados en la región. Brasil es el país de mayor negociación y cobertura para el tratamiento del VIH- SIDA en la región (40), se muestra esta cobertura en el gráfico siguiente.

**Gráfico N° 2.** Pacientes que reciben tratamiento HAART en Brasil 1997 a 2008.



**Fuente:** *Health Affairs*, 28, no. 4 (2009): 1103-1113 doi: 10.1377/hlthaff.28.4.1103 Disponible en: <http://content.healthaffairs.org/cgi/content/full/28/4/1103>

Según y Vieira, Fabiola Sulpino (41), el gasto en 2007 fue 3,2 veces el de 2002 y la participación del gasto con medicamentos en el gasto total aumentó de 5,4 por ciento en 2002 a 10,7 por ciento en 2007. El gasto con los medicamentos de la atención básica tuvo aumento de 75 por ciento y con medicamentos de

los programas estratégicos, de 124 por ciento. En caso de los anti-retrovirales el aumento fue de aproximadamente 6 por ciento, pero con aumento de 77 por ciento de 2005 a 2006, seguida de reducción de 29 por ciento de 2006 a 2007. El aumento más expresivo del gasto fue observado con los medicamentos de dispensación en carácter excepcional, 252 por ciento de 2003 a 2007, estos medicamentos no son genéricos y son protegidos por sus patentes.

### **3.2.4 COLOMBIA**

El desarrollo de la Política Farmacéutica Nacional de Colombia desde el 2003 incluye en sus objetivos:

- Asegurar el acceso a los medicamentos esenciales a la población colombiana, con énfasis en los de interés en salud pública.
- Garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en el territorio Nacional.
- Desarrollar y aplicar estrategias orientadas a toda la población, que propicien la cultura del uso adecuado de los medicamentos.
- Desarrollar e implementar el componente de medicamentos dentro del Sistema Integral de información del SGSSS.

Estableciendo estrategias de monitoreo constante para evaluar el cumplimiento de los objetivos principalmente el acceso de medicamentos esenciales garantizando la calidad utilizándose como una herramienta la bioequivalencia, cuando el producto así lo requiera por su farmacocinética y seguridad del medicamento. Esta normativa ha sido implementada el año 2005 y se especifica la incorporación de las pruebas en la documentación para obtención del Registro Sanitario.

El mercado Colombiano de medicamentos representó para el año 2002 una cifra cercana a 1.500 millones de dólares, equivalentes a 3.75 billones de pesos, que corresponden al 36% del total del gasto en salud para el mismo año, estimado en 10.4 billones de pesos, muy por debajo de Brasil y México. (Fuente: Gasto: datos IMS 2003. <http://imshealth.com>).

Colombia en su política prioriza el acceso de medicamentos a la población utilizando para ello a los medicamentos genéricos, logrando una disminución

del gasto en salud, principalmente para los tres grandes grupos farmacológicos de mayor demanda: las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los cuales están asociados a tres patologías trazadoras, a saber, artritis, gastritis e hiperlipidemias; respectivamente. Los cuales se caracterizan, por un elevado costo nacional y mundial. Así mismo existe una gran variación entre los medicamentos pioneros y los genéricos cuya variación es de 6,4 veces el precio del genérico. Ello indica la notable diferencia en precios y la mayor posibilidad de contar con medicamentos utilizando los genéricos (42).

**Tabla N° 11.** Tabla Precios relativos entre medicamentos pioneros y genéricos.

Precios relativos		Pioneros /genéricos	
Mercado farmacéutico	Medicamentos	Veces	Promedio
Inhibidores de bomba de protones	Omeprazol	21.29	7.14
	Lansoprazol	4.05	
	Esomeprazol	1.78	
	Pantoprazol	1.44	
Antiinflamatorios	Ibuprofeno	6.29	7.07
	Diclofenaco	9.26	
	Piroxicam	11.54	
	Nabumetona	1.15	
Inhibidores de la HMGCo A Reductasa	Atorvastaina	1.85	4.92
	Pravastatina	1.29	
	Lovastatina	14.84	
	Simvastatina	1.70	
Promedio precio relativo original/genérico 6.4			

**Fuente:** IFARMA 2009 (42).

También en el mercado nacional colombiano hay diferencia entre los productos similares comercializado como genérico con marca, frente al precio como genérico con denominación común internacional (DCI), la variación de precios oscila en un promedio de 4,83 veces, del precio relativo en los tres subgrupos farmacológicos mencionados.



**Tabla N° 12.** Comparación de precios de medicamentos genéricos-marca y genéricos-DCI.

Precios relativos		genéricos-marca/genéricos DCI	
Mercado farmacéutico	Medicamentos	Veces	Promedio
Inhibidores de bomba de protones	Omeprazol	5.21	5.07
	Lansoprazol	7.94	
	Esomeprazol	2.06	
	Pantoprazol	N.A	
Antiinflamatorios	Ibuprofeno	2.94	5.17
	Diclofenaco	8.28	
	Piroxicam	4.30	
	Nabumetona	1.34	
Inhibidores de la HMGCo A Reductasa	Atorvastaina	1.34	1.07
	Pravastatina	1.08	
	Lovastatina	0.78	
	Simvastatina	1.33	
Promedio precio relativo original/genérico 4.83			

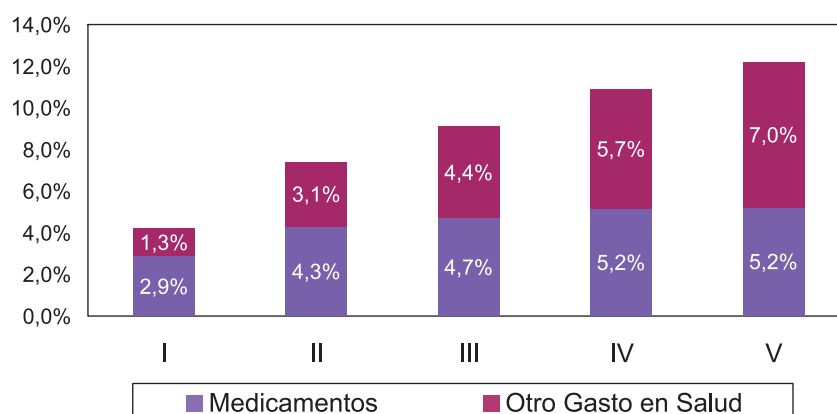
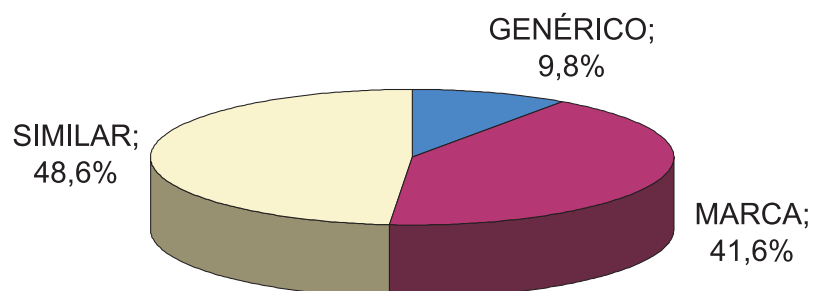
Fuente: IFARMA 2009 (42).

Lo que se observa es que en la presencia de medicamentos genéricos los precios tienden a disminuir por la competencia que se produce en el mercado farmacéutico colombiano.

### 3.2.5 CHILE

La implementación de la Política Nacional de Medicamentos en Chile el año 2004 y su reglamentación en el año 2005, ha permitido una notable reducción de precios en materia de medicamentos para el acceso a la población.

En el año 2002 el gasto en medicamentos fue de 19.7% público y del 87.3% del bolsillo del público, según un estudio nacional sobre satisfacción y gasto en salud MINSAL (2007), mientras que en la implementación y supervisión de esta política, se observó una disminución progresiva de este gasto por el fortalecimiento de la calidad de los medicamentos genéricos (43), para ello mostramos los siguientes gráficos N° 3 y 4.

**Gráfico N° 3.** Gasto en medicamentos en salud.**Gráfico N° 4.** Distribución de ventas en farmacias en el año 2003.

De esta manera la implementación de la Política Nacional de Medicamentos (43) y el fortalecimiento de la producción de medicamentos genéricos produce una disminución del gasto sanitario en materia de medicamentos genéricos. Siendo importante para ello el tener implementado la bioequivalencia como meta de garantizar la calidad de los mismo.

### 3.2.6 ECUADOR

En Ecuador el valor del gasto en medicamentos per-cápita es de aproximadamente \$18,0 dólares al año, inferior a otros países latinoamericanos como Argentina (\$ 93,4) o Costa Rica (\$30,6). Los estudios revisados indican que Ecuador consume en total sólo el 11,3% de medicamentos genéricos (2004), lo que indica que en ese país el mercado de genéricos aún no se ha desarrollado al nivel de otros países de la región, en los cuales la Industria de genéricos ha mejorado la cobertura para atender problemas críticos de la salud de su población. (44)

### **3.2.7 MÉXICO**

México presenta su Política Farmacéutica Nacional (PFN), por el secretario de Salud el 6 de octubre de 2005. Plasmada en 164 páginas, que incluyen 16 capítulos enfocados en cuatro temas: epidemiología e industria farmacéutica mexicana; seguridad, eficacia y calidad de medicamentos; disponibilidad y acceso de medicamentos; e innovación y competitividad de la industria farmacéutica (45).

El gasto farmacéutico representa 21% de su gasto total en salud, en el 2004 México gastó poco menos de 14 mil 400 millones de dólares (1.3% de su PIB) en productos farmacéuticos, más que la mayoría de los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). Sin embargo, al considerar los tamaños poblacionales, México ocupó el último lugar, con un promedio de sólo 138 dólares por habitante en 2004. El gasto del sector público en productos farmacéuticos, expresado como porcentaje del gasto total en dichos productos, fue de 8.2% en 2002, 10.4% en 2003 y 11.6% en 2004 (45), en materia de medicamentos el 75% de ellos son genéricos con demostración de BE.

### **3.2.8 PERÚ**

La realidad de nuestro país es muy semejante a los países vecinos como Bolivia y Ecuador, a partir del año 1997 se inicia el libre mercado de los medicamentos y ello condujo a una libertad de precios hacia una desregulación mayor debido a que el estado ya no podía ejercer control sobre ellos. Esta política favoreció a la industria en deterioro del bolsillo del poblador peruano debido a que la mayor cobertura de medicamentos lo hacia el ciudadano. Así tenemos los datos del año 2000 donde figura que los peruanos compraron menos medicamentos que en 1980. Este año el valor del mercado alcanzo US\$ 175 millones y se vendieron aproximadamente 168 millones de unidades (el costo por unidad era aproximadamente de US\$1.04 y 9,73 unidades per cápita anual) mientras que en el 2000 el valor total del mercado fue US\$ 314,36 millones y las unidades vendidas 58 millones (el precio unitario se ubico en US\$ 5.40 frente a 2.26 unidades per cápita vendidas) (46).

En las encuestas realizadas por la INEI para evaluar el gasto de las familias durante los años 2004 al 2008, se observa que casi en todos los rubros disminuyen, siendo el gasto en cuidados en salud el que ha aumentado. En esta investigación en el 2005, el 34% del gasto en salud fue realizado por los hogares y alrededor del 70% de ese gasto se dedicó a la compra de medicamentos.

**Tabla N° 13.** Porcentaje del gasto promedio per cápita mensual. Según grupos de gasto 2004-2008.

<b>Gastos familiares</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>
<b>Alimentos</b>	43.6	45.1	44.2	42.8	42.7
<b>Alimentos dentro del hogar</b>	32.7	34.8	32.8	30.9	30.2
<b>Alimentos fuera del hogar</b>	10.9	10.3	11.4	11.9	12.4
<b>Transporte y comunicaciones</b>	18.3	17.7	16.7	16.4	15.8
<b>Cuidados de salud</b>	<b>7.9</b>	<b>7.2</b>	<b>8.1</b>	<b>8.7</b>	<b>9.6</b>
<b>Esparcimiento, diversión y cultura</b>	8.1	7.8	8.5	7.9	7.8
<b>Muebles y enseres</b>	3.5	3.4	3.3	3.8	3.8
<b>Otros gastos</b>	4.1	4.2	4.1	4.7	4.8

**Fuente:** INEI Encuesta Nacional de Hogares ENAHO 2004-2008.

A partir del año 2005 en la implementación de la Política Nacional de Salud para el MINSA, se estructuran los lineamientos para asegurar el acceso de medicamentos esenciales; garantizar el cumplimiento y vigilancia de la calidad, la prescripción por DCI y uso racional de medicamentos. Esta intervención política ha permitido implementar compras conjuntas de medicamentos genéricos para el Sector Salud fortaleciendo la capacidad de compra y acceso de medicamentos a la población con sus programas de asistencia y cobertura social a los más pobres del país. (Sistema Integrado de Salud SIS).

**Tabla N° 14.** Comparación de precios adquiridos en compras corporativas. Perú 2003-2008.

<b>Producto</b>	<b>Precio 2003</b>	<b>Precio 2008</b>	<b>% de reducción</b>
Ergometrina maleato 20ug/ml iny	0.91	0.44	52
Fitomenadiona 19 mg/ml iny 1 ml	0.64	0.26	59
Oxitocina 10 UI iny 1ml	0.61	0.22	64
Atropina sulfato 1mg/ml iny	0.40	0.16	66
Fluconazol 150 mg tab	0.64	0.13	80
Eritromicina 500mg tab	0.22	0.14	36
Omeprazol 20 mg tab	0.16	0.04	75

**Fuente:** DIGEMID Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos - 2009.

En nuestro país CARE-Perú es el administrador de recursos económicos para los Programas del Fondo Mundial de Lucha Contra el VIH /SIDA, Tuberculosis y Malaria. En el año 2006 pudo ahorrar por la compra de medicamentos genéricos con demostrada bioequivalencia provenientes de la India. De esta manera aumento la cobertura para los enfermos de VIH SIDA. (47)

**Tabla N° 15.** Costos de medicamentos y cobertura en un año.

<b>lopinavir + ritonavir 133.3 mg/33.3 mg</b>	<b>ABBOTT</b>	<b>CIPLA</b>	<b>Ahorro</b>
Costo unitario Cap.	\$ 1.75	\$ 1.02	\$ 0.73
Costo paciente año	\$ 3,832.50	\$ 2,233.80	\$ 1,598.70
Costo 400 pacientes / año	\$ 1,533,000.00	\$ 893,520.00	\$ 639,480.00

**Fuente:** Baffigo V (47) Fondo Global para la Lucha contra el VIH-Sida. CARE Lima Perú - 2007.

Esta es una muestra del impacto de ahorro en MINSA, CARE-Perú en la compra de medicamentos genéricos aumentando la mayor cobertura a los pacientes del país.

#### **4. CRITERIOS PARA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PROPUESTOS PARA APLICAR LA BIOEQUIVALENCIA**

Al igual que otros países el Perú está en la etapa transitoria de sensibilizar a la comunidad farmacéutica y las autoridades de salud para garantizar la calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes mediante el estudio de bioequivalencia, así como lo ha propuesto el Grupo de Trabajo de la OMS en el 2008 en la armonización de bioequivalencia, en la V Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Buenos Aires, Argentina. Para realizar la Tabla N°16, con los medicamentos genéricos de alta viabilidad en el desarrollo de bioequivalencia se han considerado los indicadores de: viabilidad, implementación de la reglamentación sobre bioequivalencia; fármacos de alto riesgo sanitario (estrecho margen terapéutico).

Primero, consideramos a la viabilidad como la capacidad de contar con una infraestructura y capacidad instalada de Centros de Investigación. Laboratorios analíticos certificados con las Buenas Prácticas de Laboratorio para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia y contar con los servicios profesionales competentes en el desarrollo de los estudios en Bioequivalencia.

Segundo, la implementación de la reglamentación sobre bioequivalencia en medicamentos genéricos/multifuentes; y reconociendo la capacidad instalada de instituciones públicas como el Centro de Control de Calidad Unidad de Bioequivalencia, Universidades Nacionales y Particulares, y el interés de los laboratorios farmacéuticos; y tercero los fármacos de alto riesgo sanitario, (estrecho margen terapéutico y de clase 2, 3 y 4 en la Clasificación Biofarmacéutica) que al administrarse, la concentración sérica efectiva y la toxicidad se encuentran cercanas, y con el riesgo que la dosis habitual pueda producir intoxicaciones o efectos adversos que puedan poner en peligro la vida del paciente, o bien llevar a suprimir la terapia, especialmente en aquellos pacientes en los que está alterada la eliminación o depuración renal o hepática (38).

Este listado se ha elaborado considerando los medicamentos presentados por las diferentes Agencias Reguladoras que solicitan el estudio de BE, por la naturaleza del principio activo, baja biodisponibilidad, baja permeabilidad,

farmacocinética no lineal, y fármacos de estrecho margen terapéutico. También asumimos las definiciones:

**RIESGO SANITARIO ALTO:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Con fines de selección, a este nivel de Riesgo se le asignó un puntaje de 3 (tres) según el grupo de trabajo para armonización de BE y BD (OMS) (3).

**RIESGO SANITARIO INTERMEDIO:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Con fines de selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 2 (dos) (3).

**RIESGO SANITARIO BAJO:** Es la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Con fines de selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 1 (uno) (3).

**Tabla N° 16.** Medicamentos genéricos de alta viabilidad y de estrecho margen terapéutico para aplicarse la bioequivalencia en el Perú.

<b>Molécula Activa</b>	<b>Grupo farmacológico</b>	<b>SOLICITUD DE BE EN PAISES</b>	<b>Riesgo sanitario</b>
<b>Ácido Valproico</b>	Anticonvulsivante	10(ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, COLOMBIA, COSTA RICA, CUBA, EU, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Carbamazepina</b>	Anticonvulsivante	10(ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, COLOMBIA, COSTA RICA, CUBA, EU, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Ciclosporina</b>	Inmunomodulador	10(ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, COLOMBIA, COSTA RICA, CUBA, EU, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Digoxina</b>	Cardiovascular	06 (ARGENTINA, BRASIL, CHILE, COSTA RICA, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Etambutol*</b>	Antituberculoso	03 (CANADA, CUBA, EU)	3
<b>Etosuximida</b>	Anticonvulsivante	03 (ARGENTINA, BRASIL, EU)	3
<b>Fenitoína</b>	Anticonvulsivante	10(ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, COLOMBIA, COSTA RICA, CUBA, EU, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Griseofulvina</b>	Antimicótico	03 (BRASIL, CHILE, EU)	3
<b>Litio Carbonato</b>	Anti psicótico	07(ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, CUBA, EU, VENEZUELA)	3
<b>Oxcarbama-zepina</b>	Anticonvulsivante	03 (ARGENTINA, BRASIL, VENEZUELA)	3
<b>Procainamida</b>	Anti arrítmico	05(BRASIL, CANADA, CUBA, EU, VENEZUELA)	3
<b>Quinidina</b>	Anti arrítmico	05(ARGENTINA, BRASIL, EU, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Teofilina</b>	Antiasmático	05 (ARGENTINA, BRASIL, CHILE, EU, VENEZUELA)	3
<b>Tolbutamida</b>	Hipoglicemiante	08 (ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, CUBA, EU, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Verapamilo</b>	Bloqueador de canales de calcio	08 (ARGENTINA, BRASIL, CANADA, COSTA RICA, CUBA, EU, MEXICO, VENEZUELA)	3
<b>Warfarina</b>	Anticoagulante oral	04 (ARGENTINA, BRASIL, EU, VENEZUELA)	3

\* El Perú es uno de los países de mayor prevalencia en tuberculosis (48) y por lo tanto se debe asegurarse la biodisponibilidad y bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos para este tratamiento.



## **5. PROPUESTA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS QUE DEBEN SER INCLUIDOS COMO BIOEXCENCIONES A LA BIOEQUIVALENCIA PARA EL PERÚ**

Según la Clasificación Biofarmacéutica de los principios activos y tomando como base las propiedades de disolución de la forma farmacéutica, las especialidades medicinales formuladas con drogas de Riesgo intermedio, podrán ser exceptuadas de la obligatoriedad de realizar estudios de bioequivalencia.

Para ser exceptuado de un estudio de bioequivalencia in vivo, un medicamento oral sólido de liberación inmediata deberá demostrar características de disolución muy rápida o rápida, dependiendo de las propiedades del principio activo en términos de la Clasificación Biofarmacéutica. Los resultados de perfiles de Disolución deberán asimismo demostrar similaridad con los correspondientes al Producto Comparador de Referencia (49).

Los excipientes incluidos en la composición de la forma farmacéutica, deberán ser considerados conforme a lo indicado a continuación (50, 51).

Clasificación de las drogas:

Clase I: Alta Solubilidad - Alta permeabilidad

Clase II: Baja Solubilidad - Alta permeabilidad.

Clase III: Alta Solubilidad - Baja permeabilidad

Clase IV: baja solubilidad – Baja permeabilidad.

Esta clasificación biofarmacéutica (SCB), considera a los principios activos sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con la disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta estos tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que gobiernan la velocidad y la cantidad de absorción (exposición) de principio activo liberado desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.

Aplicando esta clasificación se presenta la siguiente tabla con los medicamentos genéricos posibles a la bioexcención de la BE.

**Tabla N° 17.** Elaboración de la lista de medicamentos genéricos que se incluyan como bioexcenciones a la bioequivalencia para el Perú.

<b>BIOEXENCIONES que considera la ANMAT (52), OMS-OPS (53), FDA (54), EMA (55,56)</b>			
<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Moléculas activas</b>	<b>CSB</b>	<b>Riesgo sanitario</b>
<b>Antirretrovirales</b>	Lamivudina	Clase III	3
	estavudina y zidovudina	Clase III	
<b>Antituberculosos</b>	Isoniazida, pirazinamida.	Clase III	3
	Levofloxacin, ofloxacin	Clase III	
<b>Antihipertensivos</b>	Propanolol, Diltiazem	Clase I	2
	Atenolol, Metildopa.	Clase III	
<b>Vasodilatadores</b>	Hidralazina.	Clase III	2
<b>Antiasmáticos</b>	Salbutamol.	Clase I	2
<b>Antineoplásicos</b>	Tamoxifeno. Flucitosina.	Clase II	2
<b>Acción sobre S.N.C</b>	Diazepam, amipriptilina, Clormipramina, Biperideno.	Clase I	2
<b>Antimalárico</b>	Quinina Bisulfato.	Clase II	2

## CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

### 1. DEL ANÁLISIS DE LAS NORMATIVAS SOBRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS CANADÁ, EEUU, ESPAÑA Y EN AMÉRICA LATINA ARGENTINA, BOLIVIA, BRASIL, COLOMBIA, CHILE, ECUADOR, MÉXICO Y PERÚ

De acuerdo a las normativas analizadas en políticas de medicamentos genéricos, entendiéndose como “un producto multifuente cuyo objetivo es ser declarado Intercambiable, que aparece en el mercado una vez vencida la patente y está constituido por principios activos de demostrada eficacia y seguridad”, para su registro se exigen pruebas comparativas de certificación de la calidad: Cinética de disolución del Medicamento Genérico y el Innovador (*in vitro*), y de la bioequivalencia del medicamento Genérico vs el innovador. Estos criterios de la evaluación de la calidad son reafirmados por la agencias regulatorias de Estados Unidos con la FDA (6, 7), España en la AEMPS y la EMA (8, 54), Canadá (16), con agencias que han generado guías de consulta para la industria farmacéutica en la realización de los estudios de bioequivalencia (1, 2, 3, 5), las cuales han servido de base científica para la implementación de países latinoamericanos.

México establece su Política Farmacéutica desde 1997 (31) y elabora e implementa su Guía de Ensayos de Bioequivalencia en el 2000, consiguiendo una elevación de la calidad de sus medicamentos genéricos, aumentando su producción, disminuyendo sus costos y aumentando su acceso a la población.

Los contenidos de los documentos oficiales de las Guías de bioequivalencia de todos los países analizados básicamente comprenden: sustento legal y oficial de la exigencia de la bioequivalencia ya sea como objetivo de intercambiabilidad del medicamento que haya demostrado la no diferencia significativa en la farmacocinética del medicamento genérico vs el innovador, como en Brasil (39, 40) por acuerdos políticos de necesidad sanitaria frente al problema específico de salud pública del VIH, garantizando con la BE la calidad de los medicamentos antirretrovirales, e igualmente lo solicita Argentina para los anticonvulsivantes (52).

En el análisis detallado de las diferentes guías de BD/BE (1-5, 10, 11) encontramos en común lo siguiente:

- **Definiciones:** Biodisponibilidad, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, producto de prueba o problema, producto de referencia o innovador, medicamento genérico intercambiable, alternativas farmacéuticas, productos esenciales o similares, equivalencia farmacéutica, entidad química, curva de calibración, especificidad, estabilidad, intervalo de trabajo, límite de cuantificación, límite de detección, perfil de disolución, protocolo, reproducibilidad, validación.
- **Sujetos:** Voluntarios entre 18 a 55 años de edad, clínica y físicamente sanos, 12 participantes como mínimo (Canadá, FDA, México y Perú), varones y mujeres, salvo condiciones especiales.
- **Diseño:** Cruzado (única dosis, en ayunas y doble ciego) con un período de lavado mayor de 5 V $\frac{1}{2}$ . (Canadá, EU, Perú), alrededor de 3 V $\frac{1}{2}$  (España), mayor de 7 V $\frac{1}{2}$ , (Brasil, México).
- **Medicamento a administrar:** 01 dosis en condiciones de ayuno, administrado con 150 mL (Canadá), 250mL (FDA); 150mL (EMA), 200mL (ANVISA), 200-300mL México. Se observa que hay diferentes volúmenes de agua en la administración del medicamento.
- **Número de muestras:** Entre 12 a 18 muestras, este muestreo debe continuar una muestra antes de administrar el medicamento y 3-4 en la fase logarítmica final (Canadá y EE. UU).
- **Método analítico:** Debe ser reproducible, específico, sensible, preciso y adecuado (Canadá, EU y España), además con seguridad los ensayos de bioequivalencia (Argentina), no presenta replica, por duplicado o triplicado, el QL=0 (Brasil), además lineabilidad y estabilidad (Perú).
- **Parámetros farmacocinéticos a determinar:**  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ ,  $\lambda$  (Constante de eliminación) (Canadá, EEUU, Argentina, Perú),  $A_{et}$ ,  $A_{e\infty}$ ,  $T_{1/2}$  y tiempo medio de residencia (TMR) (España),  $K_a$ , perfil de velocidad, Volumen de distribución ( $V_d$ ),  $t_{1/2}$  (Chile),  $AE$ ,  $AE$ ,  $DAE/DT$ , TMR,  $t_{1/2}$  (México).

- **Análisis estadístico:** ANOVA para  $T_{\max}$ ,  $\lambda$ , datos transformados logarítmicamente para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , y  $C_{\max}$  (Canadá, EEUU, España, Brasil, Chile, México, Perú),  $AUC_x/AUC_r$ ,  $C_{\max_x}/C_{\max_r}$  (Argentina).
- **Criterios de aceptación:** El IC 90% de la media relativa  $AUC_{0-t}$  de T y R debe estar entre 80-125%, La media relativa  $C_{\max}$  T y R debe estar entre 80-125% (Canadá, EU, Chile), Relación AUC el IC 90% entre 0,80-1,25 (en drogas de ITE el IC puede ajustarse). Relación  $C_{\max}$  el IC 90% 0,80-1,25(en drogas de ITE el IC puede ajustarse),  $T_{\max}$  sólo es relevante en drogas de liberación rápida (España),  $AUC_x/AUC_r$ : el intervalo de confianza 90% de la razón entre ambas ABC deberá estar contenido dentro de rango de bioequivalencia de 0.8-1.25 (Argentina), IC del 90% para  $AUC_{0-t}$  prueba/ $ASC_{0-t}$  ref. T y  $C_{\max}$  de prueba / ref  $C_{\max}$  entre los medios de los parámetros farmacocinéticos de ensayo.
- **Casos especiales en:** Drogas de Ventana Terapéutica estrecha y altamente tóxicas (IC95%; para AUC y  $C_{\max}$  entre 80-125% ajustar el IC de 90 a 95%), Drogas críticas (Ciclosporina, digoxina, litio, fenitoina, teofilina, warfarina: IC 90% de la media relativa AUC de T a R debe estar entre 90 a 112%,  $C_{\max}$  entre 80 a 125% (Canadá).
- **Metabolitos/isómeros:** El uso de metabolitos puede ser aceptable cuando la droga madre no pueda ser medida fielmente (Canadá, EE.UU.), en caso de tener enantiómeros el principio activo deben de evaluarse individualmente cuando tienen sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas diferentes o cuando la absorción no lineal de uno de los enantiómeros (EE.UU., Brasil, Perú).
- **Muestra de reserva:** En cantidad suficiente realizar para todos los requeridos (EE.UU.), 1 año de almacenamiento (España, Perú).
- **Bioexenciones:** De acuerdo a la clasificación biofarmacéutica de los EE. UU de Norte América (50, 54), Argentina(52), España (55, 56), Chile y Perú se tiene lo siguiente:  
 Clase 1: Drogas que no requieren la BE.  
 Clase 2: Requieren por su baja solubilidad.  
 Clase 3: Lo requieren por su baja permeabilidad.  
 Clase 4: Los principios activos lo requieren con frecuencia.

## **2. ANÁLISIS DE LA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y SUS NORMATIVAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA COMO REQUISITO DE CALIDAD PARA FÁRMACOS GENÉRICOS/MULTIFUENTES:**

Los países desarrollados como EE.UU., Canadá, España (Unión Europea) han implementado su política de medicamentos genéricos basado en normas de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos armonizando criterios de supervisión y cumplimiento de estas. En la UNIÓN EUROPEA a través de su agencia reguladora EMA, ha diseñado su política de medicamentos genéricos. Siendo el Registro Sanitario el primer eslabón en la cadena de evaluación de la calidad del medicamento, este requiere la información detallada de los estudios de BE los cuales deben estar certificados desde su centro de investigación y aprobados por la agencia reguladora del país de origen. Así como, información sobre los ensayos de estabilidad, análisis fisicoquímico, ensayos de disolución e historial completo del proceso del producto a inscribir, cumplimiento de la GMP (57).

Para el desarrollo de estudios de BE los centros de estudios deben estar autorizados por Ej. La Unidad de ensayos clínicos de fase I, en la Facultad de Medicina - Universidad Autónoma de Madrid y el Hospital de la Paz. Centros de investigación que cumplen las normativas establecidas por la EMA, desde la aprobación de protocolo por el Comité de Ética de Investigación (CIEC) y la AEMPS. En el protocolo se considera: diseño de estudio del medicamento en condiciones de alimentos o en ayunas, el número de sujetos voluntarios, tiempo de lavado, la evaluación del analito activo y el análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de interés. La AEMPS dispone la prescripción por DCI y fortalece la actividad profesional del Farmacéutico en la dispensación así como en la posibilidad de intercambiar los medicamentos genéricos de acuerdo a ley 13 de 1996, y en la armonización europea el 2008 (55, 56, 57). Canadá que fue el pionero en realizar una política de medicamentos genéricos con BE que solicita para el RS la documentación completa del ensayo de bioequivalencia y los ensayos analíticos del medicamento a registrar. También fortalece la PDCI y la D por el profesional calificado que es el farmacéutico. La política de medicamentos canadiense fortalece la garantía de calidad por bioequivalencia, el comportamiento del medicamento genérico debe

ser significativamente igual al de marca registrada, tanto en su seguridad y efectividad. Lo que ha permitido ahorros importantes en la compra de medicamentos para la salud pública.

EE UU a través de la FDA establece que todo medicamento para ser registrado como genérico debe haberse comprobado su equivalencia terapéutica. En la documentación para el Registro Sanitario debe acompañarse de las pruebas analíticas de acuerdo a farmacopea USP y el informe del desarrollo del estudio de BE. Los supervisores de la FDA (54) pueden verificar in situ el desarrollo de la misma a través de auditorías, ellos realizan el análisis de la información y la comprobación de los datos en la documentación completa de los ensayos. La FDA recomienda el estudio in vivo para todas las formulaciones farmacéuticas orales sólidas aprobadas después de 1962 y para los productos farmacéuticos *bioproblemáticos* aprobados antes de 1962. Así mismo se menciona otorgar una exención de estudios *in vivo* cuando: (a) el fármaco se encuentre en la misma forma farmacéutica, pero en una concentración distinta; (b) esta concentración distinta es *proporcionalmente similar* en sus ingredientes activos e inactivos a la concentración del producto para el cual el mismo fabricante ha realizado un estudio in vivo aceptable; y (c) la nueva concentración cumple una prueba de disolución in vivo apropiada, para el desarrollo de la biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE).

Los medicamentos genéricos aprobados por la FDA se compilan en el Orange Book para tener la evidencia durante la prescripción y dispensación (48). Como el sistema sanitario americano realiza compras conjunta de medicamentos genéricos para sus diferentes estados, los profesionales médicos deben de cumplir con la prescripción en denominación común internacional (PDCI), y formando parte del sistema de la dispensación (D) e intercambiabilidad está el profesional farmacéutico, quien se vincula con el prescriptor para informarle y concordar el monitoreo del paciente.

En el estudio realizado por Davit BM, et al (58) cuyo objetivo fue evaluar el impacto de las medidas de bioequivalencia de medicamentos genéricos aprobados en los EEUU durante un período de 12 años comparadas con las de sus homólogos innovador correspondiente. Se compararon las medidas de bioequivalencia

de 2070 estudios entre genéricos e innovadores, con una dosis única de los productos administrados por vía oral de medicamentos genéricos aprobados por la FDA desde 1996 a 2007 (12 años). Las medidas de Bioequivalencia evaluadas fueron la concentración plasmática pico de drogas ( $C_{max}$ ) y el área bajo la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo (AUC), lo que representa la cantidad de drogas y el grado de absorción, respectivamente. La relación entre los parámetros farmacocinéticos de genéricos vs. Innovador;  $C_{max}$  y el AUC, las proporciones geométricas media (GMR) que se determinaron a partir de cada uno de los estudios de bioequivalencia, que incluyeron desde 12 a 170 sujetos. La GMR de los 2070 estudios fueron promediados: Media  $\pm$ SD de la GMR fue  $1,00 \pm 0,06$  para el  $C_{max}$  y  $1,00 \pm 0,04$  para las AUC. La diferencia media en  $C_{max}$  y las AUC entre genéricos y productos innovadores fue 4,35% y 3,56%, respectivamente. El 98% de los estudios de bioequivalencia realizados durante este período, muestran que el AUC de los productos genéricos difiere de la del producto innovador en menos del 10%. Estos resultados de la evaluación de la BE con criterios farmacocinéticos de objetivos técnico científico por la FDA, garantiza la aprobación de los genéricos que son terapéuticamente equivalentes a sus homólogos innovadores permitiendo el ahorro económico sustancial en la cobertura de medicamentos.

Argentina, al igual que Brasil, cuenta con una PMG, su PDCI y los medicamentos requieren de BE, principalmente los de estrecho margen terapéutico como la carbamazepina, fenitoina, ácido valproico, antirretrovirales, hormonas estrogénicas, tiroideas, entre otras. El prescriptor está obligado a la PDCI y el farmacéutico tiene la capacidad autorizada de intercambiar el medicamento. Esto ha llevado al país a un ahorro progresivo en millones de dólares del gasto sanitario en el componente de medicamentos.

En Brasil la ley N° 9787 de 1999, de su Política de Medicamentos Genéricos permite que el Registro Sanitario (RS) sea un filtro importante para incorporar el medicamento genérico en el sistema sanitario, para su obtención, se solicita la documentación completa del ensayo de BE, en las unidades de investigación acreditadas por el ANVISA, se verifica el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio a través del historial del producto, los ensayos analíticos de calidad cumpliendo las especificaciones técnicas de farmacopea. La PDCI por



el médico y la D por el farmacéutico que está legalmente autorizado para el intercambio del medicamento de patente, por uno genérico. Brasil en América Latina es, el de mayor fortaleza, en la política de genéricos para la disminución del gasto sanitario. Pinheiro y col., (2006) (60) demostraron que en la evaluación de costos en la producción de genéricos para VIH, el mayor costo fue los ingredientes farmacéuticos activos y considerablemente aumentaban si estos eran de segunda línea en los medicamentos antirretrovirales, quedando casi mínimo y poco significativo los costos de producción y personal de fabricación de los medicamentos genéricos, de esta manera Brasil con su Política de Medicamentos Genéricos ha resuelto parte de su mayor gasto sanitario en medicamentos.

En cuanto a Colombia el propósito de la Política Farmacéutica Nacional fue optimizar la utilización de los medicamentos, reducir las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismos en el marco del sistema de seguridad social en salud (61). Esta promueve el uso adecuado de los medicamentos como eje fundamental, el desarrollo de los servicios farmacéuticos como la estrategia de mejoramiento en la dispensación y utilización, así como a corregir defectos del sistema de vigilancia y control de la calidad, y la reducción de inequidades en el acceso. Han procurado cubrir con la política, afiliados y no afiliados al Sistema de Seguridad Social en Salud, y recurren a los servicios públicos y al mercado privado. Adicionalmente considera que, para garantizar la cobertura de medicamentos para la población asegurada, es indispensable la disponibilidad de recursos y la gestión eficiente de la cadena de abastecimiento utilizando para ello los medicamentos genéricos/multifuentes (28, 42, 61, 62, 63).

Chile no tiene la Política de Medicamentos Genéricos (PMG), y desde el 2006 se implementa la guía de BD y BE para los medicamentos genéricos que constituye la primera exigencia para la obtención del RS, se requiere la documentación probatoria del ensayo in vivo de la bioequivalencia para medicamentos de riesgo sanitario elevado como: Carbamazepina, Fenitoina, Nifedipino, Tolbutamida, Acido valproico, Litio carbonato, Teofilina, Glibenclamida, Tamoxifeno, Metotrexato, Digoxina, Ciclosporina, Verapamilo, Espironolactona, Dinitrato de Isosorbide y Etinilestradiol. La implementación regulatoria se está dando desde el 2007 (30, 43).

México no cuenta aún con una Política de Medicamentos como lo observado en los demás países objeto del estudio, México mantiene una Política Farmacéutica Integral desde 2005, que continuamente es revisada por profesionales del sector salud, quienes solicitan una humanización a la actual Política, para favorecer una mayor cobertura nacional de medicamentos que evite la prescripción irracional, automedicación, acceso inequitativo, desabastecimiento en los servicios públicos y la venta y mercado libre. México en su Política Farmacéutica Integral incluyó a la norma NOM-EM-003-SSA1-1998 que establece criterios y requisitos que deberán cumplir en la realización de las pruebas de BD y BE para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos. Esta norma tiene las exigencias metodológicas como en las guías de Canadá y FDA, así también en su Política Farmacéutica se establecen la prescripción por DCI otorgando al profesional farmacéutico la capacidad de intercambiar el medicamento innovador por el genérico en coordinación con el prescriptor. Esta Ley le dio a México el liderazgo en AL en 1997, lo que le permitió fortalecer la política de fabricación y aseguramiento de la calidad de medicamentos genéricos disminuyendo los costos de la atención sanitaria (31).

Los productos genéricos intercambiables aparecen en el Libro Azul, que es la certificación de registro aprobado por la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. En el 2005, la Secretaría de Salud publicó el documento “Hacia una política farmacéutica integral para México” *priorizando la producción de medicamentos genéricos, respetando las patentes*, la cual según los expertos en Salud Pública, mencionan que requiere del liderazgo y compromiso del gobierno para definir e implementar una política farmacéutica nacional integral desde una perspectiva de salud pública y no sólo desde la económica; una propuesta que tenga como objetivo central el derecho a la salud, tal como sucede en Brasil principalmente con los medicamentos para enfermedades infecciosas prioritarias como el VIH, en México para la producción y abastecimiento de los antirretrovirales (ARV)(45, 64).

### **3. DEL IMPACTO DEL GASTO SANITARIO EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS POLÍTICAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

Si bien desde el punto de vista económico, el concepto de genérico/multifuelle implica que el medicamento compite con otros por precio y que

la marca o nombre de fantasía pierde importancia, demostrándose la eficacia y la calidad homogénea de todos los productos similares presentes en el mercado, sean genéricos o no. En Canadá, EE.UU. y Europa, al implementar la política de medicamentos genéricos incorporando la exigencia de pruebas de bioequivalencia a todos los productos farmacéuticos que se producían por desaparición de la patente convirtiéndose ahora competidores, las agencias reguladoras de estos países exigieron para ser registrado y formar parte del arsenal terapéutico, deberían de garantizar la calidad, por los estudios de bioequivalencia, certificar las BPM a todos los fabricantes (no importa el origen), garantizando un sistema integral de calidad. El medicamento genérico cumple con los requisitos de ser bioequivalente e intercambiable con el innovador, lo que ha favoreciendo su acceso al sistema sanitario, en Europa principalmente donde su compra se realiza por el estado y donde su adquisición es muy ventajosa para los laboratorios y pacientes.

En Europa en los años de 1990 plantearon nuevas formas de enfoque para mejorar el acceso al medicamento en cuanto al costo, a las competencias de seguro, adquisición de medicamentos y mecanismos de pago. Como política de salud se planteó ofrecer y garantizar al paciente medicamentos seguros, eficaces con un costo sin exceso, sin descuidar la calidad del medicamento. Algunos compradores emplean mecanismos de compra en laboratorios y proveedores que les dan un buen beneficio en el consumo y la venta de medicinas; verifican la calidad de los medicamentos para el cuidado del paciente; considerando dos puntos importantes: el primero, la extensión de los medicamentos genéricos que actualmente representan un ahorro en dinero a los pagadores; segundo, usando genéricos garantizando el cuidado de la efectividad-costo. En el 2005 el Reino Unido (UK) tuvo un elevado ingreso de genéricos del 74%, Alemania del 70%, EEUU del 63%, España del 65%, Canadá del 56%, Francia 32% e Italia del 14%, se observó que las patentes de medicamentos expirados y el ingreso de genéricos al mercado disminuyó el costo de estos e incremento el volumen de producción, pero la principal causa de la diferencia de precios, fue el ingreso de competencia de precios entre medicamentos genéricos a los países. Por ejemplo en medicamentos como la simvastatina, el omeprazol y el lisinopril se ahorro hasta 75% del costo en comparación al de marca (67). Este fortalecimiento de la Política de Medicamentos Genéricos en la UE (65,

66, 67, 68, 69) y Canadá (70) han permitido el desarrollo de Laboratorios Farmacéuticos Nacionales y la incorporación de medicamentos genéricos de otros países como: México e India(71,72), previamente calificando por sus agencias reguladoras, sus requisitos de calidad las BPM, y la bioequivalencia principalmente para los medicamentos antirretrovirales que requieren de mayor costo en el tratamiento.

En América Latina desde la década del 1990 se inicia la estructuración de políticas de medicamentos genéricos para poder atender la oferta y demanda permitiendo la disminución del gasto sanitario tal como ocurrió en la UNIÓN EUROPEA desde 1980.

El gasto sanitario en los países desarrollados no tiene el mismo balance que los países en desarrollo como ejemplo en Latinoamérica y entre ellos el Perú, debido a que la compra de medicamentos es asumida principalmente por el ciudadano y no por el Estado como en Europa, la demanda de medicamentos no varía proporcionalmente con las variaciones de precios. La presencia del libre mercado en nuestro país y de una industria farmacéutica altamente concentrada en aumentar los costos, deja al consumidor en una situación de gran vulnerabilidad, más aun si no contamos con la bioequivalencia como una herramienta de calidad en los medicamentos genéricos. Por lo que la política de medicamentos genéricos debe de ser estructurada e implementada por ser esta una política prioritaria como en Argentina, Brasil, México, Colombia y Bolivia, donde al implementarse se han reducidos los precios y mejorado la calidad de los medicamentos.

La política de medicamentos de los diferentes países estudiados Europa y AL (Argentina, Brasil, Colombia, Chile y México), en relación al gasto sanitario contempla como ejes principales acceso universal al medicamento, calidad y distribución oportuna, garantizando el uso racional de los medicamentos. Lo que implica negociaciones en la compra de medicamentos por licitación pública asegurando dentro de sus especificaciones la calidad entre ellos la bioequivalencia, para la intercambiabilidad del producto: propiciando la elasticidad y la regresividad de su financiación.

Como se observó en la gráfica 3, donde Argentina tiene el mayor impacto en la disminución de precios por el fortalecimiento en la política de medicamentos genéricos.

En Argentina debido a la implementación de medicamentos genéricos y a las leyes de la prescripción y el programa Remediar cuyos objetivos fueron de promover la competencia por precios y mejorar la calidad de prescripción por nombre genérico, y la capacidad del farmacéutico de ofrecer las distintas alternativas de medicamentos entre ellos principalmente los genéricos al paciente lograron una reducción significativa de precios (2, 3, 38, 39).

En México se observó un incremento de los costos de sus medicamentos en estos años de estudio, ello probablemente debido al incremento en los precios de sus materias primas de origen norteamericano y europeo.

En Bolivia, el acceso al medicamento es muy limitado muy cercano al 50% en el 2005, (AIS-Bolivia) (2008), reconociéndose oficialmente que un 55,8% de la población es considerada como pobre, lo que limita y restringe el acceso a los medicamentos disminuyendo así la posibilidad de mejorar el sistema sanitario. Bolivia tiene la proximidad de Brasil quien le provee de medicamentos genéricos.

De acuerdo a la globalización de las economías propiciando los TLC entre países desarrollados y subdesarrollados, cuyo criterio es reforzar la protección a la propiedad intelectual, se pronostica el incremento en el índice de precios de medicamentos entre un 5% y un 66%, alcanzando los 300 millones de dólares en el año 2020 para el mercado total (60, 63). Es poco probable que los hogares aumenten aun más su presupuesto para medicamentos. Esto originara limitaciones al acceso que se traducen en reducciones hasta del 66% de su consumo.

Brasil es uno de los países de mayor población en América del Sur con una elevada prevalencia de enfermedades infecciosas como VIH, malaria, entre otras y de diabetes e hipertensión arterial, el consumo de medicamentos genéricos ha permitido una fuerte reducción del gasto en salud y tener una

mayor cobertura para pacientes con VIH-SIDA (40). En el estudio realizado por Tovar (2008) (38), indica que el fortalecimiento de la política de medicamentos genéricos en 1999 hasta el 2005 ha logrado disminuir el costo de medicamentos por parte del gobierno debido a la manufactura creciente de medicamentos genéricos con el desarrollo de la bioequivalencia garantizando su calidad y eficacia terapéutica (Ver Gráfico N° 1).

En Colombia, el gasto sanitario en relación al medicamento desde el año 2000 al 2003 se ha mantenido en forma constante y es el más bajo en comparación a los demás países de Latinoamérica; es uno de los principales países en proveer medicamentos genéricos a Perú, Ecuador, Bolivia y Chile. La actual política de medicamentos contempla la bioequivalencia para principios activos de estrecho margen terapéutico ej. Ciclosporina. Según un reporte de la OPS para Colombia, el acceso y costo de los medicamentos se ha relacionado con la utilización de los medicamentos genéricos, es por esto que el Listado de Medicamentos Esenciales del Plan de Salud Obligatorio (con cerca de 300 principios y 435 presentaciones) se convirtió en un importante elemento de racionalización del sistema, tanto desde el punto de vista terapéutico, Colombia adoptó las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de la Organización Mundial de la Salud. Colombia presenta una diferencia sustancial en el precio del medicamento genérico en comparación con el medicamento con patente, lo cual se observa con los tres grupos farmacológicos de mayor demanda como Inhibidores de la bomba de protones (IBP), AINES, Hipolipemiente. En el estudio realizado por Vacca (2006) (49) se evidencia que el precio promedio de los medicamentos genéricos en Colombia se mantiene durante los años 2000 al 2003. Debido a la implementación de la bioequivalencia como requisito de calidad para productos de estrecho margen terapéutico y estableciéndose este requisito para su registro sanitario la INVIMA ha fortalecido su capacidad supervisora y de vigilancia en la calidad de los medicamentos, con un aumento en las compras de medicamentos genéricos.

En Chile, el gasto de los medicamentos en el sistema de salud es compartido, el paciente asume el gasto de compra de medicamentos en un 87.3% y el estado 12.7%. Clasificando sus medicamentos en tres grupos: marca, genéricos

y similares: los genéricos solo participaron en el mercado farmacéutico con un 9.8% de ventas en el 2003. Lo que se debió a la legislación de medicamentos, teniendo protección de patentes y lealtad de las marcas farmacéuticas, no incrementándose la prescripción por DCI y por el sistema de expendio y distribución por cadenas multinacionales que favorecen la adquisición de medicamentos de marca o similares por su rentabilidad económica.

En el Ecuador se instala la Política Nacional de medicamentos el año 2006, para la promoción de medicamentos genéricos y aumentar el acceso a la población disminuyendo el gasto en medicamentos, debido a que el gasto per-cápita en medicamentos es más bajo en comparación a Argentina y Brasil. El consumo de medicamentos genéricos es solo del 11.3% en comparación a otros países de la región como Argentina donde alcanza el 28%.

En el Perú se ha implementado la Política de Medicamentos desde el 2005, teniendo uno de sus lineamientos principales el acceso a los medicamentos y la garantía de calidad de los mismos por bioequivalencia, se han desarrollado esfuerzos para disminuir los costos aplicando sistemas de compra por DCI, en licitaciones públicas por subasta inversa, fortaleciendo la capacidad instalada nacional y la compra de medicamentos genéricos, en el año 2008 se logro un ahorro significativo en la compra de medicamentos, lo que ha favorecido en su administración y en su asignación a través del Seguro Integral a un mayor número de peruanos y peruanas que lo requieren.

Se ha demostrado que los genéricos, estimulan la competencia, presionando hacia abajo los niveles de precios, sin embargo, en el Perú, el mercado de genéricos aun no se ha desarrollado al nivel de otros países de la región en los cuales la industria de genéricos, incluso estatal, ha mejorado la cobertura para atender problemas críticos de salud de su población.

Se han realizado compras conjuntas a nivel nacional con la intervención de DIGEMID, CARE-Perú, logrando fuertes reducciones en los precios de los medicamentos genéricos entre un 52% y 75%, lo que les ha permitido una mayor cobertura de medicamentos para los pacientes de los programas del SIS, y de la estrategia sanitaria de VIH-SIDA.



De manera significativa en nuestro país el tema de las patentes, como expresión de la protección de los derechos de propiedad intelectual, en materia de medicamentos innovadores y su ampliación cronológica ha generado inquietud y desesperanza en la producción de medicamentos genéricos, ya que son parte de las negociaciones de proceso de integración como el área de libre comercio para las Américas (ALCA), los tratados bilaterales de comercio (TLC) y en la misma Organización Mundial de Comercio (OMC), sin embargo al fortalecer la calidad de los genéricos por la bioequivalencia, se advierte el fortalecimiento de las autoridades de salud para asegurar la calidad de los medicamentos que al ser adquiridos por el estado o por el paciente se garantiza su efectividad terapéutica, tal como sucede en los países desarrollados industrialmente y si las empresas farmacéuticas nacionales cumplen son los estándares internacionales, formaran parte de los laboratorios certificados del mundo y su capacidad de crecimiento económico será mucho mejor tal como sucede ahora con la India, México, Colombia y Chile que se han convertido en los productores para los grandes países .

#### **4. DE LA PROPUESTA DE MEDICAMENTOS DE ALTA VIABILIDAD Y DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO PARA APLICARSE LA BIOEQUIVALENCIA EN EL PERÚ**

Los medicamentos de mayor interés para la aplicación de BE, en el Perú, como Carbamazepina, Ciclosporina, Acido Valproico, es por su naturaleza físico química, su baja solubilidad y elevada permeabilidad, y por que los estudios de disolución in vitro en estos medicamentos, no garantizan su biodisponibilidad in vivo.

Los medicamentos incluidos en la tabla N° 16, son de riesgo sanitario elevado (riesgo 3), lo que implica que la variabilidad de su concentración sanguínea: elevada o disminuida, puede ocasionar riesgos en el paciente provocando falla terapéutica grave e incluso desencadenar la muerte. Conociendo que el de mayor problema de biodisponibilidad es la carbamacepina, por el estado amorfo o cristalino, su polimorfismo cristalino, el estado de solvatación, las características de ionización, el pKa, el coeficiente de partición lípido/agua, el estado de la sal, ácido o base libre. Existen otros factores atribuibles a la forma farmacéutica, como si es sólida (tableta, gragea, cápsula) o líquida



(suspensiones, emulsiones y jarabes), el tamaño de las partículas, el área superficial, la forma geométrica, el tipo y cantidad de excipientes, el tiempo de desintegración, la velocidad de disolución y otras variables en el proceso de manufactura. Los problemas particulares de las formulaciones de carbamazepina son el estrecho rango terapéutico y la escasa solubilidad en agua; este último factor puede influenciar la liberación del fármaco a partir de su forma de dosificación, lo que se manifiesta en problemas de biodisponibilidad y por ende de bioequivalencia, por esta razón los productos que contienen carbamazepina fueron asignados por la FDA al grupo de sustancias de biodisponibilidades críticas; de igual manera, INVIMA, ANMAT, determinó que para los anticonvulsivantes es obligatorio el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia, permitiendo así estimar la eficacia terapéutica y establecer un adecuado régimen de dosificación. Por ser la carbamazepina un medicamento muy utilizado en los tratamientos para las convulsiones parciales y las tónico-clónicas, cuando por alguna circunstancia no se puede administrar el producto innovador, se puede correr un riesgo al cambiar la terapia establecida, si previamente no se ha realizado un estudio de bioequivalencia; esta es la justificación principal para el proponer este estudio.

En la evaluación del número de países que presentan la solicitud de bioequivalencia como ensayo que certifica su biodisponibilidad por ser estos medicamentos de estrecho margen terapéutico y para su asegurar su intercambiabilidad, el grupo farmacológico de mayor presencia es el de anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, anti arrítmicos: quinidina y procaínamida y el inmunomodulador: ciclosporina, por sus características fisicoquímicas de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Los estudios de BE son relativamente costosos y requieren de instalaciones especiales con ambientes clínicos cómodos, cumplimiento de las buenas prácticas clínicas, implementación de infraestructura moderna con tecnología y certificación de los laboratorios, validación de los procesos analíticos, equipos HPLC con detectores de masa-masa, cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio, para la validación de las técnicas en el análisis de los PA a partir del plasma, obtenidos de los sujetos de investigación.

En esta dinámica se requiere un equipo de profesionales de salud entre ellos médicos, farmacéuticos, enfermeras, biólogos, y tecnólogos médicos. Teniendo en nuestro país profesionales de alta calificación para la realización de estos estudios.

En el Perú el año 2000-2001 por el Convenio Marco de apoyo en la investigación entre Instituto Nacional de salud y la Unidad Analítica Cartesius del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo BRASIL; nos permitió desarrollar el estudio de bioequivalencia de Captopril, antihipertensivo de mayor consumo en EsSalud y MINSA, en este estudio se determinaron los parámetros farmacocinéticos:  $ABC_{0-t}$  prueba/ $ASC_{0-t}$  ref. T y  $C_{máx.}$  de prueba / ref.  $C_{máx.}$ ;  $T_{máx.}$ ,  $ABC_{0-\infty}$  prueba/  $ABC_{0-\infty}$  referencia; empleando un IC 95%, de acuerdo a los requisitos regulatorios exigidos por las agencias reguladoras como la FDA y ANVISA. Demostrándose la bioequivalencia entre Captopril 25 mg/tab de multifuente) y Capoten® innovador. (Ver anexo 1).

Los dos estudios de bioequivalencia de Lopinavir y Ritonavir considerados como ejemplos de alta viabilidad y factibilidad por los convenios académicos y de investigación entre las universidades y de los institutos de investigación en nuestro país; estos estudios pueden replicarse para este tipo de medicamentos antirretrovirales procedentes de laboratorios de la India (71, 72), y certificados por la OMS, los estudios de BE fueron en la India en el Centro de Investigación Accutest Research Laboratories, teniendo como características de población similares a nuestro país y su realidad tecnológica semejante. En este estudio participaron 24 sujetos con una sola administración de Ritonavir + Lopinavir como genérico vs Kaletra® como innovador se realizaron en condiciones de ayuno, se demostró la bioequivalencia por el análisis de los parámetros farmacocinéticos de la  $C_{máx.}$ , ABC y los ratios de la transformada de  $\ln ABC_t$  /  $ABC_{\infty}$  de acuerdo a las normativas de la FDA y EMA con un IC del 90%.

Para evaluar la biodisponibilidad de Ritonavir+Lopinavir bajo condiciones de alimentación, concebido en el diseño de la formulación de Kaletra®, se realizó el estudio de BE en condiciones de alimento, en este estudio se consideró 56 sujetos voluntarios, para aumentar su potencia. Las concentraciones de los analitos fueron evaluados por equipos de mayor resolución como el HPLC

con detector de Masa-Masa, los resultados obtenidos demostraron que son bioequivalentes e intercambiables entre ellos. (Ver Anexo 2). Ambos estudios realizados en la India se complementan e indican su confiabilidad y potencia su diseño de biodisponibilidad relativa y confirman la bioequivalencia e intercambiabilidad de los medicamentos genéricos Lopinavir y Ritonavir con los innovadores.

En el Perú se han desarrollado estudios de bioequivalencia entre ellos los de Ibuprofeno 400mg en el INS Villalba et al 2007, (73) y Diclofenaco 50 mg en el INS Villalba et al 2009 (74).

## **5. DE LA PROPUESTA PARA QUE MEDICAMENTOS GENÉRICOS SE INCLUYAN COMO BIOEXCENCIONES A LA BIOEQUIVALENCIA EN EL PERÚ**

Esta lista se ha organizado siguiendo los criterios de la clasificación biofarmacéutica de la FDA de acuerdo a Gordon Amidon (50) y Stavchansky S (51), quienes han diseñado el estudio de la cinética de disolución para moléculas de alta solubilidad y alta permeabilidad (clase I), entre ellas tenemos a propanolol, Diltiazem, salbutamol, Diazepam, amipriptilina, Clormipramina, Biperideno.

Los fármacos que tienen baja solubilidad y alta permeabilidad (clase II), como Tamoxifeno, Flucitosina y Quinina Bisulfato. Fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad (clase III) como Lamivudina, Estavudina y Zidovudina, Etambutol, Isoniazida, y Pirazinamida, Atenolol, Metildopa, e Hidralazina.

Estos medicamentos deben de tener el estudio de bioequivalencia *in vitro* como requisito de calidad en la obtención de registro sanitario.

Actualmente, los costos de los ensayos de bioequivalencia son muy altos y los criterios éticos de su realización implican un nivel de organización de alta complejidad por lo que en países desarrollados como EE UU han ampliado las bioexenciones a fármacos de clase I y algunos de clase III, los cuales se solicita a la agencia reguladora para su registro sanitario, a diferencia de España que aún se considera a la bioequivalencia como prueba de certificación de biodisponibilidad y calidad terapéutica.

En la EMA está en discusión la implementación de las bioexenciones debido a que hay estudios de bioequivalencia *in vitro* y al realizarse la bioequivalencia estos no demuestran ser bioequivalentes y por lo tanto no intercambiables. Mencionándose que este tipo de estudio *in vitro* no garantiza la bioequivalencia(42), y otros resultados mostrado por Kortejarvi (59) que de las 32 drogas de Clase I (BSC), 16 de ellas tienen diferentes velocidades de disolución comparables *in vivo*/ *in vitro*, las velocidades son mucho menores *in vivo*, disminuyéndose la tasa de absorción de estos medicamentos.

En nuestro medio, es sumamente importante el tener medicamentos de PA de clase I a los cuales se puede solicitar las bioexenciones siempre y cuando se demuestren los perfiles de disolución comparativa del medicamento genérico vs el de referencia lote a lote, acorde con las certificaciones de las buenas prácticas de manufactura (BPM), y la garantía de calidad de los componentes del medicamento materia prima y sus excipientes.

Las normativas sobre políticas de medicamentos genéricos y guías de bioequivalencia de Canadá, Estados Unidos, y España han servido de matrices para el desarrollo de las Guías de BE en los países de América Latina siendo los de mayor desarrollo lo implementado en Brasil y México.

La Ley N° 29459 de Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios del Perú, y su Reglamento para la implementación de Bioequivalencia se ajusta a las normativas de los países de mayor desarrollo en medicamentos genéricos.

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES

Del análisis y evaluación de los documentos técnicos científicos actuales sobre la Reglamentación de los Medicamentos Genéricos en Perú, Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Estados Unidos de Norte América, Canadá, y España, se concluye:

1. En América Latina, México y Brasil han implementado la BE como requisito de calidad para la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos/multifuentes con parámetros farmacocinéticos análogos a los países desarrollados Canadá, Estados Unidos y España.
2. En América Latina, México, Brasil, Argentina y Colombia, han desarrollado su Política de Medicamentos Genéricos, fortaleciendo el acceso y calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes incluyendo el cumplimiento de la BE para el registro sanitario. Chile y Perú tiene Política de Medicamentos y aún no es requisito de exigencia la BE para el registro sanitario de los medicamentos genéricos.
3. Los medicamentos genéricos/multifuentes en países desarrollados industrialmente: Canadá, UE, Estados Unidos, constituyen una fuente de ahorro sustancial en el gasto sanitario. En América Latina los países que han incrementado este ahorro son Brasil, Argentina, Colombia y Chile. En el Perú este ahorro en medicamentos genéricos/multifuentes es significativo en la compra conjunta del Sector Salud a nivel nacional.
4. Los medicamentos seleccionados para el estudio de bioequivalencia en el Perú, son: Ácido Valproico, Carbamazepina, Ciclosporina, Digoxina, Etambutol, Etosuximida, Fenitoína, Griseofulvina, Litio Carbonato, Oxcarbamazepina, Procainamida, Quinidina, Teofilina, Tolbutamida, Verapamilo, Warfarina por el riesgo sanitario, soporte técnico científico en el país y estar incluidos en el Formulario Nacional de Medicamentos.

5. Los medicamentos genéricos que deben ser considerados como bioexcenciones a la bioequivalencia in vivo, para el Perú son: Amiptriptilina, Atenolol, Biperideno, Clormipramina, Diazepam, Diltiazem, Estavudina, Etambutol, Flucitosina, Hidralazina, Isoniazida, Lamivudina, Levofloxacina, Metildopa, Ofloxacina, Pirazinamida, Propanolol, Quinina Bisulfato, Salbutamol, Tamoxifeno y Zidovudina; principalmente de Clases I, II y III, teniendo en cuenta la utilidad durante años en los diferentes protocolos o guías terapéuticas en los diferentes países como Argentina (ANMAT), OMS, EEUU (FDA) y España (EMA).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The world medicines situation. 2004 [Internet, acceso el 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6160e/s6160e.pdf>
2. World Health Organization. Medicine strategy 2004-2007 [Internet, acceso el 20 de enero de 2010]. Disponible en:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5416e/s5416e.pdf>
3. World Health Organization Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series 937, Fortieth Report Geneva 2006.
4. IV conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmaceutica. Santo Domingo: OPS-OMS; 2005 [Internet, acceso 20 de enero de 2010] Disponible en:  
<http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/redparfconclusiones-iv-conferencia.pdf>
5. World Health Organization. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products, a manual for a drug regulatory authority. 1993 [Internet, acceso 20 de mayo de 2009]. Disponible en:  
[http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/WHO\\_DMP\\_RGS\\_98\\_5\\_R.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/WHO_DMP_RGS_98_5_R.pdf)
6. FDA. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) March 2003. [Internet acceso 20 de mayo de 2009]. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>
7. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (FDA-CDER). Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. Rockville: CDERFDA; 2002 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>

8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medical Products (EMA - CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMA; 2001. CPMP/EWP/QWP/1401/98 [Internet, acceso 10 de febrero de 2010]. Disponible en: <http://www.EMA.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>
9. J. González de Dios J. Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. "Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia". Rev Neurol 2005; 41: 676- 683.
10. Campos-Castello J, Papel de los fármacos antiepilépticos genéricos en el tratamiento de la epilepsia infantil ISSN 0025-7680 MEDICINA (Buenos Aires) 2009; 69 (1/1): 109-113 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v69n1s1/v69n1s1a13.pdf>
11. Ruedy J. Modified release - guidelines of the Expert Advisory Committee of the Health Protection Branch of the Department of Health and Welfare, Canada. 1992 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/biorepc\\_biorapc-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/biorepc_biorapc-eng.pdf)
12. Costa-Font J, Kanavos P. Competencia limitada en la importación paralela de medicamentos: el caso de la simvastatina en Alemania, Holanda y el Reino Unido. Gac Sanit [Internet]. 2007 Feb [acceso 21 de junio de 2010]; 21(1):53-59. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112007000100010](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112007000100010)
13. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. Rev Panam Sal Púb. 2008; 23(1):59-67.
14. GT/Bioequivalencia Informe y Propuesta. OPS IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica República Dominicana, 2-4 Marzo de 2005.
15. Canada. Bioequivalence Requirements: Comparative Bioavailability Studies Conducted in the Fed State.Canada, 2005 [Internet, access 20 de mayo de 2010]. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/fedstate\\_sujetsjeun-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/fedstate_sujetsjeun-eng.php)
16. Canada. Guidance for industry: bioequivalence requirements: critical dose drugs Health Canada. 2006 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:



[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/critical\\_dose\\_critique-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/critical_dose_critique-eng.pdf)

17. FDA Guidance for Industry BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 1999 Rockville, MD 20852 EE.UU.
18. FDA. Guidance for industry bioequivalence recommendations for specific products draft guidance U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2007 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
19. European Medicine Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Concept paper on BCS-Based biowaiver. London: EMA; 2007 [Internet, acceso 10 de abril de 2009]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/21303507en.pdf>
20. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (*BOE núm. 267, de 7 noviembre [RCL 2007, 2011]*) [Internet] Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl\\_2007\\_2011-2008-1.pdf](http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_2011-2008-1.pdf)
21. European Medicines Agency guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use London, 01 June 2006, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 [Internet] Disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/swp/444700en.pdf>
22. Argentina. Ministerio de Salud y Ambiente. Guía para la Industria: cambios de escala y cambios posteriores al registro de medicamentos sujetos a demostración de bioequivalencia. Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata. Ministerio de Salud y Ambiente ANMAT 2006 [Internet, acceso 02 de mayo de 2009]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Guia\\_Industria.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Guia_Industria.pdf)
23. Bolivia. Política Nacional de Medicamentos de 1996 La Paz. [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en: [http://www.sns.gov.bo/snis/enlaces\\_salud/reg-far/0.htm](http://www.sns.gov.bo/snis/enlaces_salud/reg-far/0.htm)

24. Brasil Law N° 9.787, of February 10, 1999 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria-ANVISA. Ley de Medicamentos Genéricos [Internet, acceso en 03 de abril 2007] Dispuesto en:  
[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787\\_e.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787_e.htm)
25. Brasil Resolution - RE N. 899, of May 29, 2003 D.O.U. 02/06/2003 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria-Anvisa. Guide for planning and carrying out the statistical stage of studies of relative bioavailability/bioequivalence [Internet, acceso 04 de junio 2007] Dispuesto en:  
[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2003/899\\_03re\\_e.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2003/899_03re_e.pdf)
26. Brasil Resolution N° 41, of April 28, 2000 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria-ANVISA. Criterio for the acceptance of units that carry out trials of pharmaceutical equivalence, bioavailability and bioequivalence in medicines [Internet acceso 10 de Julio 2007] Dispuesto en:  
[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/41\\_00\\_e.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/41_00_e.htm)
27. Brasil Resolution - RE N° 901, of May 29, 2003 (D.O.U of 02/06/2003) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria-ANVISA. GUIDE FOR DISSOLUTION ASSAYS FOR IMMEDIATE RELEASE ORAL SOLID DOSAGE FORMS (FFSOLI) [Internet, acceso 10 de Julio 2007] Dispuesto en:  
[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/901\\_03re\\_e.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/901_03re_e.htm)
28. COLOMBIA. INVIMA. Guía de biodisponibilidad y de bioequivalencia con Resolución 1400 del 24/08/2001. Bogotá: INVIMA; Decreto 677 de 1995.
29. República de Chile Ministerio de Salud subsecretaría de salud pública Dpto. Asesoría Jurídica norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile resol. Exenta N° 727/05 Publicada en el Diario Oficial de 29.11.05.  
 Complementada por: Resolución Exenta N° 159/06, publicada en el Diario Oficial de 08.06.06 [Internet, acceso 10 de Julio 2007] Disponible en:  
[http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/NORMA%20EQT\\_RESOL\\_EX\\_727\\_05.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/NORMA%20EQT_RESOL_EX_727_05.pdf)
30. Chile. Instituto de Salud Pública-ISP. Guía Técnica G-BIOF 01. Estudios de biodisponibilidad comparativa con producto de referencia (R) para establecer la equivalencia terapéutica. Guía Técnica G-BIOF 01. Santiago de Chile: 2007 [Internet, acceso 15 de junio de 2008]. Disponible en:  
[http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2010/01/GT\\_IN\\_VIVO.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2010/01/GT_IN_VIVO.pdf)

31. México. Secretaría de Salud. NOM-177-SSA1-1998. Guía de estudios de bioequivalencia. México: Secretaría de Salud; 1998 [Internet, acceso 08 de mayo de 2008]. Disponible en:  
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html>
32. Perú. Ministerio de Salud. Ley General de Salud Ley N° 26842. Lima: MINSA, 1997 [Internet acceso 20 de enero de 2010]. Disponible en:  
<http://www.congreso.gob.pe/ntley/Imagenes/Leyes/26842.pdf>
33. Perú. Ministerio de Salud. Política de medicamentos 2004. Resolución Ministerial N° 1240-2004/MINSA [Internet, acceso 20 de enero de 2010]. Disponible en:  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Normas%20Generales/Politica%20Nac%20de%20Med-RM1240-2004.pdf>
34. Perú. Ministerio de Salud-DIGEMID. Reglamento del artículo N° 50 de la Ley 26842 Ley General de Salud. DS. 001-2009. Lima: MINSA, 2009.
35. Perú. Ministerio de Salud. Directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos 2009 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/servicios/proyecto%20reglamento%20equivalencia.pdf>
36. Kanavos P, et al. Measuring monitoring and evaluating policy outcomes in the pharmaceutical sector. Regulation Pharmaceutical in Europe: striving for efficiency, equity and quality. London: Mc Graw-Hill; 2004.
37. Tobar F. y Godoy G. Políticas de medicamentos genéricos comparadas: Argentina versus Brasil. Centro de Gestión y Economía de la Salud. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad de Buenos Aires; 2005 [Internet, acceso 06 de julio de 2009]. Disponible en:  
<http://biografias.bcn.cl/alegislativo/pdf/cat/docs/6468-11/1040.pdf>
38. Tobar F. y Sánchez D. El impacto de las políticas de medicamentos genéricos sobre el mercado de medicamentos en tres países del MERCOSUR,. CEALCI. 07/05. Montevideo: Fundación Carolina CeALCI. Centro de Informaciones y Estudios de Montevideo, Uruguay; 2005 [Internet acceso 20 de julio de 2009]. Disponible en:  
<http://www.fundacioncarolina.es/es-ES/publicaciones/avancesinvestigacion/Documents/trespaisesMERCOSUR.pdf>

39. Lima de Magalhães J; Boechat Andrade N y col. Principales desafíos de la producción pública de medicamentos en Brasil y panorama del sistema de salud [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
[http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34\\_3\\_08/spu13308.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34_3_08/spu13308.htm)
40. Stewart A, Massard da Fonseca E, et al. AIDS Treatment In Brazil: Impacts And Challenges Health, 28, N°. 4 (2009): [Internet acceso 02 de mayo del 2010] Disponible en: <http://content.healthaffairs.org/cgi/reprint/28/4/1103>
41. Vieira F, Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos tendência, dos programas de 2002 a 2007. Rev Saúde Pub. 2009; 43(4): 674-81
42. IFARMA Impacto de la propuesta europea en el acuerdo de asociación CAN-UE sobre el acceso a medicamentos en Colombia. Bogotá: IFARMA; 2009.
43. Vega Morales, J. Política Nacional de Medicamentos 2007. Santiago de Chile: MINSAL [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
[www.red.salud.cl](http://www.red.salud.cl)
44. Ecuador. Consejo Nacional de Salud. Política Nacional de Medicamentos. Quito: CONASA; 2007.
45. Molina-Salazar RE, González-Marín E, Carbajal-De Nova C. Competencia y precios en el mercado farmacéutico mexicano. Salud Pub Méx [Internet, acceso 20 de junio de 2010]. Disponible en:  
[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036)
46. Perú. Ministerio de Salud. Consorcio de Investigación Económica. Cuentas nacionales de salud. Perú, 1995-2005. Observatorio de la salud. Lima: MINSA-CIES; 2008.
47. Baffigo de Pinillos, V. Evento de cierre del Programa de la Segunda Ronda Mundial. Fortalecimiento de la prevención y control del VIH/SIDA en el Perú. Lima: CARE-Perú; 2009 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
[http://www.care.org.pe/pdfs/notas%20actualidad/ACT\\_052\\_forprevih.pdf](http://www.care.org.pe/pdfs/notas%20actualidad/ACT_052_forprevih.pdf)
48. Organización Panamericana de la Salud Plan Regional De Tuberculosis 2006 – 2015 Programas Nacionales de Control de la TB Ministerios de Salud Pública Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Washington, D.C: OPS, © 2006. ISBN 92 75 32673 8

49. Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, Mehta M, Malinowski H, Lazor J, Huang SM, Hare D, Lesko L, Sporn D, Williams R. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. Rockville: Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Pharm Res. 2001; 18(12): 1645-50.
50. Amidon, Gordon. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Europ J Pharm Biopharm. 2000; 50(1): 3-12.
51. Stavchansky S. Scientific perspectives on extending the provision for waivers of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility-low permeability drugs. P S J. 2008; 10 (2): 300-5.
52. Argentina. ANMAT. Disposición 758/2009 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010], Disponible en:  
[Http://www.anmat.gov.ar/legislacion/medicamentos/Disposicion\\_ANMAT\\_758-2009.pdf](http://www.anmat.gov.ar/legislacion/medicamentos/Disposicion_ANMAT_758-2009.pdf).
53. World Health Organization. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. Santo Domingo, 2 al 4 de Marzo, 2005.
54. FDA. Bioequivalence Guidance for Industry. Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticos. Guía para la industria. 2000 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
55. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence European Medicines Agency *pre-authorization evaluation of medicines for human use*. London, 24 July 2008. Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98. Rev. 1.
56. EMA. Concept paper on BCS-Based Biowaver. London, 24 may 2007 [acceso 20 de mayo de 2010]. DOC. REF. EMA/CHMP/EWP/213035/2007
57. Mossialos E, Dixon A. Funding health care: options for Europe. Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2002.
58. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States. Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009; 43 (10): 1583-97.

59. Korteja H, Shawahna R, Koski A, et al. Very Rapid Dissolution Is Not Needed to Guarantee Bioequivalence for Biopharmaceutics Classification System (BCS) | *Drugs Journal Of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 99, Nº. 2, February 2010.
60. Pinheiro E, Vasan A, Kim JY, Lee E, Guimier JM, Perriens J. Examining the production costs of antiretroviral drugs. *AIDS*. 2006; 20 (13): 1745-52.
61. Vacca P, Fitzgerald J, Bermúdez J. Definición de medicamento genérico un fin o un medio. Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas. *Rev Panam Sal Púb*. 2006; 20(5):314–23
62. Colombia. Ministerio de la Protección Social - OPS. Política Farmacéutica Nacional. Bogotá: MPS-OPS; 2008: 19-20.
63. Rossi F, Buenaventura M, Cortes E, Gamba J y Bernate R. Impacto de la propuesta europea en el acuerdo de asociación CAN-UE sobre el acceso a medicamentos en Colombia. Bogotá: Fundación IFARMA; 2009.
64. Gasman N. Políticas farmacéuticas en México: que 20 años no es nada. *Sal Púb Méx*. 2008; 50 (4).
65. Kanavos P, Ross-Degnan D, Fortess E, Alberson J, Soumerai S. Measuring, monitoring and evaluating policy outcomes in the pharmaceutical sector. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. London: Open University Press; 2004.
66. Kanavos P. Gemmill M. Pharmaceutical pricing and reimbursement in Europe. London; 2005.
67. Mcgrail K, Green B. Age, costs of acute and long-term care and proximity to death: evidence for 1987-88 and 1994-95 in British Columbia. *Age and Ageing*. 2000; 29: 249-53.
68. Puig-Junoy J. Análisis económico de la financiación pública de medicamentos. Barcelona: 2002; p. 17-39.
69. Guimares Morais J, do Rosario Lobato M; The New European Medicines Agency Guideline on the Investigation of Bioequivalence Journal compilation \_ 2010 Nordic Pharmacological Society. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 106, 221–225
70. Gross D. Prescription drug prices in Canada. Washington: AARP; 2002. Health Action International. Acceso a Medicamentos. Contextualización Bolivia-AIS. 2008.

71. Yadav M, Rao R, Kurani H, Singhal P, Goswami S, et al Application of a rapid and selective method for the simultaneous determination of protease inhibitors, lopinavir and ritonavir in human plasma by UPLC–ESI-MS/MS for bioequivalence study in Indian subjects *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 49 (2009) 1115–1122.
72. Shubha R, Bioequivalence: Issues and perspectives *Indian Journal of Pharmacology*, Sep/Oct 2007 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
[http://findarticles.com/p/articles/mi\\_m0RUE/is\\_200709/ai\\_n32250756/](http://findarticles.com/p/articles/mi_m0RUE/is_200709/ai_n32250756/)
73. Villalva Rojas O, Grande Ortiz M, Ortiz J *et al*. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400mg tabletas. *Rev Peru Med Exp Sal Pub*. 2007; 24(4):356-62.
74. Villalva Rojas O, Grande Ortiz M, Ortiz J *et al*. Estudio de bioequivalencia de diclofenaco genérico 50mg tabletas. Lima: INS; 2009 [Internet, acceso 20 de mayo de 2010]. Disponible en:  
<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/boletin/pdf/Bol442009.pdf>

# **Anexos**



## ANEXO I

### MODELOS DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

#### Esquema según FDA, ANVISA, EMA

#### Estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos de dos formulaciones de CAPTOPRIL\*

Promotor:	Convenio Instituto Nacional de Salud Lima Perú & Universidad de Sao Paulo-Brasil.
Fármacos en estudio:	Captopril MT1 (medicamento multifuente) Captopril MR1 (medicamento de referencia)
Diseño del estudio:	Estudio cruzado, abierto, randomizado en voluntarios sanos hombres y mujeres tras administración oral en dosis única con un período de lavado de 7 días.
Código del protocolo:	0021-2000
Fecha de aprobación por el CEIC:	09 Noviembre del 2000
Fecha de inicio del estudio:	25 Noviembre del 2000
Fecha de finalización del estudio:	29 de enero del 2001
Investigador principal:	Mg. Q. F. Maritza Placencia Medina
Investigadores colaboradores:	Mg. Sc. Cesar Bonilla Ferreyra, Blgo. Andrés Herrera. Dr. Jaime Iliha; Lic. Mauro Sucupira, Q. F. Marcus Vinicius; Lic. Kleber Araujo, Dr. Gilberto De Nucci.
Monitor clínico:	Dra. Patricia Caballero Ñopo, MD. Instituto Nacional de Salud. Lima Perú.
Responsable del estudio farmacocinético:	Dr. Jaime Iliha. Unidad Analítica Cartesius. USP BRASIL.
Responsable del estudio analítico:	Dr. Gilberto De Nucci. Unidad Analítica Cartesius. USP BRASIL.
Fecha del informe final:	29 de Enero del 2001

---

\* Documento en prensa.

**I. INTRODUCCIÓN****II. OBJETIVO DE ESTUDIO****III. DISEÑO DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA**

- a. Diseño
- b. Producto investigado
- c. Producto de referencia
- d. Consentimiento informado
- e. Voluntarios de investigación

**IV. CRITERIOS DE INCLUSIÓN****V. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN****VI. METODOLOGÍA**

- a. Administración del medicamento:
- b. Muestras biológicas
- c. Periodo de lavado

**VII. ETAPA ANALÍTICA**

- a. Certificación de la validación de las técnicas analíticas
- b. Certificación de las SOP
- c. Evidencia y análisis de los resultados

**VIII. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO****IX. RESULTADOS****X. DISCUSIÓN****XI. CONCLUSIONES****REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## ANEXO II

### MODELO DE INFORME TÉCNICO DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE RITONAVIR LOPINAVIR EN CONDICIONES DE AYUNO VS CONDICIONES DE ALIMENTACIÓN

#### (Esquema de cumplimiento de las Guías de la FDA, EMA y GT/BE OPS-OMS)

Autores: Maritza Placencia Medina UNMSM Lima - Perú y  
Jesús Frías Inieta UAM. Madrid-España.

Patrocinado por: CARE-PERU (1)

Patrocinado por CIPLA – ESKE PERÚ (2)

Laboratorio promotor: MEDICAMENTOS GENÉRICOS para los dos estudios  
en condiciones de ayuno y alimentación.

Fármaco en estudio: LOPINAVIR 133.3 mg + RITONAVIR 33.3 mg Tab.

Centro de investigación: Accutest Research Laboratories. (I) Pvt. Ltd. A-31.  
India.

Diseño del estudio: Estudio cruzado, abierto, randomizado en voluntarios sanos varones tras administración oral en dosis única con un período de lavado de 7 días.

#### Condiciones de estudio:

1. Administración en ayuno (1)
2. Administración con alimentos (2)

Código del protocolo: ARL/05/001

#### **Estudio es condiciones de ayuno**

Fecha de aprobación por el CEIC: 03 de Noviembre del 2004

Fecha de inicio del estudio: 23 de Noviembre del 2004

Fecha de finalización del estudio: 30 de Noviembre del 2004

Investigador principal: Dr. Veena Venkatesh. Accutest  
Research Laboratories (I) PVT Ltd.

Monitor clínico: Dr. Veena Venkatesh.

Fecha del informe final: 15 de Enero del 2005

### **Estudio en condiciones de alimentación**

Fecha de aprobación por el CIEC:	31 de mayo de 2006
Fecha de inicio del estudio:	09 de junio de 2006
Fecha de finalización del estudio:	28 de julio de 2006.
Investigador principal:	Dr. Suhas khandave. Accutest Research Laboratories (i) PVT Ltd.
Monitor clínico:	Dr. Suhas Khandave
Analista bioestadística.	Mr. Yogesh sonawane.
Investigador analista.	Dr. Santosh Joshi.
Q. A. Head.	Dr. Satish Sawant.

Fecha del informe final: 28 de julio 2006.

### **Fundamento Técnico-científico para medicamentos genéricos e intercambiables**

Siempre solicitar los documentos oficiales notariados de:

- 1º. Cumplimiento de la certificación de las buenas prácticas de manufactura. (GMP) por la Agencia Reguladora Oficial del país de origen.
- 2º. Certificación de la equivalencia farmacéutica del medicamento de prueba Genérico comparado con el medicamento Innovador o de referencia ®.
- 3º. Certificación del ensayo de Cinética de disolución de los tres últimos lotes de producción del medicamento genérico.
- 4º. Análisis de la documentación del estudio de bioequivalencia que comprende:

#### **I. INTRODUCCIÓN: LOPINAVIR/RITONAVIR**

#### **II. OBJETIVO**

#### **III. DISEÑO DEL ESTUDIO**

- a. Diseño
- b. Producto investigado
- c. Producto de referencia
- d. Acta de aprobación por el Comité de Ética e Investigación
- e. Consentimiento informado traducción oficial al español

#### **IV. PARTICIPANTES VOLUNTARIOS SANOS**

- a. Criterios de inclusión
- b. Criterios de exclusión

#### **V. CONDICIONES DE DOSIFICACIÓN AYUNO**

- a. Administración del medicamento

#### **VI. CONDICIONES DE DOSIFICACIÓN CON ALIMENTOS**

- a. Administración del medicamento

#### **VII. MEDICACIÓN DEL ESTUDIO**

- Medicamento genérico (TEST)
- Medicamento innovador /(Referencia)

#### **VIII. MUESTRAS**

- Condiciones de muestreo
- Condiciones de almacenamiento

#### **IX. REVISIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DE RECOGIDA E INTERPRETACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

#### **IX. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS**

- Certificación de la validación de las técnicas analíticas
- Certificación de las SOP
- Evidencia y análisis de los resultados

#### **X. EVALUACIÓN DE RESULTADOS DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE LA FDA, EMA, GT/BE OPS-OMS**

#### **XI. RE-ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO**

#### **XII. DISCUSIÓN**

#### **XIII. CONCLUSIONES**

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**